

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THÈSE

No 197

PRÉSENTÉE POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

N. BAVACHI

Externe des Hôpitaux

Né le 7 janvier 1890 à Constantinople

DES ICTÈRES  
AU COURS  
DE LA SYPHILIS

*Président : M. ROGER, professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

15, rue Racine, 15

1921



197

# THÈSE

PRÉSENTÉE POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41547511\\_0042](https://archive.org/details/IA41547511_0042)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1921

---

THÈSE

N° 

---

PRÉSENTÉE POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

**N. BAVACHI**

Externe des Hôpitaux

Né le 7 janvier 1890 à Constantinople

---

DES ICTÈRES

AU COURS

DE LA SYPHILIS



---

*Président : M. ROGER, professeur*

---

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

45, rue Racine, 45

---

1921

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER  
ASSESEUR : G. POUCHET  
PROFESSEURS

|                                                                        | MM.           |
|------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Anatomie. . . . .                                                      | NICOLAS       |
| Anatomie médico-chirurgicale . . . . .                                 | CUNEO         |
| Physiologie. . . . .                                                   | CH. RICHET    |
| Physique médicale . . . . .                                            | ANDRÉ BROCA   |
| Chimie organique et Chimie générale . . . . .                          | DESGREZ       |
| Bactériologie . . . . .                                                | BEZANÇON      |
| Parasitologie et Histoire naturelle médicale . . . . .                 | BRUMPT        |
| Pathologie et Thérapeutique générales. . . . .                         | MARCEL LABBÉ  |
| Pathologie médicale . . . . .                                          | RENON         |
| Pathologie chirurgicale. . . . .                                       | LECENE        |
| Anatomie pathologique. . . . .                                         | LETULLE       |
| Histologie. . . . .                                                    | PRENANT       |
| Opérations et appareils. . . . .                                       | PIERRE DUVAL  |
| Pharmacologie et matière médicale . . . . .                            | POUCHET       |
| Thérapeutique . . . . .                                                | CARNOT        |
| Hygiène . . . . .                                                      | BERNARD       |
| Médecine légale. . . . .                                               | BALTHAZARD    |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie . . . . .                   | MENETRIER     |
| Pathologie expérimentale et comparée. . . . .                          | ROGER         |
|                                                                        | ACHARD        |
| Clinique médicale. . . . .                                             | WIDAL         |
|                                                                        | GILBERT       |
|                                                                        | CHAUFFARD     |
| Hygiène et clinique de la 1 <sup>re</sup> enfance . . . . .            | MARFAN        |
| Clinique des maladies des enfants. . . . .                             | NOBECOURT     |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale. . . . . | DUPRÉ         |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . . .               | JEANSELME     |
| Clinique des maladies du système nerveux. . . . .                      | PIERRE MARIE  |
| Clinique des maladies contagieuses . . . . .                           | TEISSIER      |
|                                                                        | DELBET        |
| Clinique chirurgicale . . . . .                                        | GOSSET        |
|                                                                        | LEJARS        |
|                                                                        | HARTMANN      |
| Clinique ophtalmologique . . . . .                                     | DE LAPERSONNE |
| Clinique des maladies des voies urinaires. . . . .                     | LEGUEU        |
|                                                                        | BAR           |
| Clinique d'accouchements . . . . .                                     | COUVELAIRE    |
|                                                                        | BRINDEAU      |
| Clinique gynécologique. . . . .                                        | J.-L. FAURE   |
| Clinique chirurgicale infantile . . . . .                              | Auguste BROCA |
| Clinique thérapeutique. . . . .                                        | VAOUEZ        |
| Clinique d'Oto-rhino-laryngologie. . . . .                             | SEBILEAU      |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

| MM.          |                   |             |             |
|--------------|-------------------|-------------|-------------|
| ABRAMI       | DUVOIR            | LARDENNOIS  | RATHERY     |
| ALGLAVE      | PIESSINGER        | LELORIER    | RETTERER    |
| BASSET       | GARNIER           | LEMIERRE    | RIBIERRE    |
| BAUDOUIN     | GOUGEROT          | LEQUEUX     | RICHAUD     |
| BLANCHETIERE | GREGOIRE          | LEREBoullet | ROUSSY      |
| BRANCA       | GUENOT            | LERI        | ROUVIERE    |
| CAMUS        | GUILLAIN          | LEVY-SOLAL  | SCHWARTZ(A) |
| CHAMPY       | GUI LEMINOT       | MATHIEU     | TANON       |
| CHEVASSU     | HEITZ-BOYER       | METZGER     | TERRIEN     |
| CHIRAY       | JOYEUX            | MOCQUOT     | TIFFENEAU   |
| CLERC        | LABBE HENRI       | MULON       | VILLARET    |
| DEBRE        | LAIGNEL-LAVASTINE | OKINCZYC    |             |
| DESMAREST    | LANGLOIS          | PHILIBERT   |             |

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. ROGER

Doyen de la Faculté de Médecine  
Membre de l'Académie de Médecine  
Médecin à l'Hôtel-Dieu  
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous enseigna, à côté des  
envolées hardies de l'esprit, le  
scepticisme « seul capable d'ou-  
vrir la porte au progrès ».*

*Ma profonde gratitude et mon  
très respectueux attachement.*

A LA MÉMOIRE DE MON MAÎTRE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CHANTEMESSE

*Auprès duquel nous avons  
rempli pendant les quatre années  
de guerre les fonctions d'interne.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. TRÉMOLIÈRES

*Hommage de reconnaissance  
pour l'affectueux intérêt qu'il a  
toujours bien voulu me témoigner.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

*Stage :*

M. le D<sup>r</sup> FAISANS.

M. le P<sup>r</sup> DELBET.

MM. le P<sup>r</sup> agrégé MOCQUOT (M. le D<sup>r</sup>), CAUCHOIS.

M. le D<sup>r</sup> LAUNOIS (*in memoriam*).

M. le P<sup>r</sup> agrégé GUILLAIN.

M. le P<sup>r</sup> ROGER.

M. le D<sup>r</sup> P. MENARD (*in memoriam*).

M. le D<sup>r</sup> P.-E. WEILL.

M. le D<sup>r</sup> LÉVY-VALENSI.

*Externat :*

M. le D<sup>r</sup> MICHON.

M. le D<sup>r</sup> E.-L. GAUTIER.

M. le D<sup>r</sup> P. SAINTON.

MM. les D<sup>rs</sup> LIAN, FAROY, BURNIER.

M. le P<sup>r</sup> CHANTEMESSE (*in memoriam*).

MM. les D<sup>rs</sup> COURCOUX, LAIGNEL-LAVASTINE.

M. le D<sup>r</sup> BOISSARD (*in memoriam*).

M. le D<sup>r</sup> MAINGOT.

M. le D<sup>r</sup> VIGNES.

M. le P<sup>r</sup> HARTMANN.

M. le D<sup>r</sup> CRUET (*in memoriam*).

M. le P<sup>r</sup> agrégé OKINCZYC.

M. le D<sup>r</sup> CADENAT.

M. le D<sup>r</sup> BERGERET.

M. le P<sup>r</sup> agrégé DESMAREST.

M. le D<sup>r</sup> A. VERNES.

*A qui je dois mon initiation en  
syphiligraphie.*

M. le D<sup>r</sup> CHATELIN.

# DES ICTÈRES

## AU COURS

### DE LA SYPHILIS

---

#### HISTORIQUE

---

La notion des rapports existant entre la syphilis et l'ictère remonte à une époque très reculée. Homolle, en 1883, nous apprend « que les anciens syphiligraphes reconnaissaient un ictère d'origine syphilitique » et, d'après les thèses consacrées à ce sujet, Paracelse dès le  $xiv^e$  siècle, aurait noté la coïncidence de l'ictère avec la syphilis.

Deux siècles plus tard, Astruc (vers 1740) y aurait fait allusion.

Vers la même époque Van Swieten (1743), Fabre (1765), discutent ces rapports pendant que Rosen de Rosenstein (1764) affirme l'efficacité du traitement mercuriel sur l'ictère apparaissant au cours d'une syphilis en évolution.

Cependant, l'opinion médicale se modifia peu à peu, si bien que, pendant près de cent ans (du milieu du  $xviii^e$  au milieu du  $xix^e$  siècle), on considéra généralement la jaunisse au cours de la vérole, comme une maladie intercurrente.

Pourtant, même pendant cette époque (début du  $xix^e$  siècle), des cliniciens avertis insistaient sur l'existence des rapports certains entre le syndrome ictère et la syphilis.

Bien plus Portal, en 1812, classait les ictères syphilitiques en deux catégories : les ictères précoces et les ictères tardifs.

Lagneau, en 1818, conseillait dans le cas d'ictère « avec absence de signes d'irritation, et lorsque les symptômes syphilitiques concomitants menacent de faire des progrès, d'administrer des mercuriaux auxquels on associera, dans les cas ordinaires, des boissons nitrées et quelques évacuations ». Il insistait aussi sur la nécessité d'instituer un traitement anti-syphilitique maternel, dans le cas d'ictère chez un nouveau-né syphilitique.

En 1836, Ricord étudie de nouveau l'ictère syphilitique précoce ; il en cite deux cas 1851.

En 1853, Gubler publie cinq autres cas, et Lutton, quelques dix ans plus tard, signale, dans ces ictères précoces, l'absence de toute étiologie jusque-là admise en dehors de la syphilis.

Foville fait la même remarque en 1858, et Lancereaux dans son *Traité de la Syphilis* (1873) confirme entièrement ces observations.

Vers la même époque, Frerichs se déclare partisan de l'étiologie syphilitique des ictères précoces, et Blachez (1860) cite plusieurs cas d'ictère grave avec atrophie jaune aiguë du foie, relevant de la syphilis.

Fournier (en 1884 et 1886) récapitule la question des ictères syphilitiques précoces ; il reprend et développe les arguments de ses devanciers. « A cet ictère, dit-il, ne se rattache aucune particularité distinctive. Deux considérations seules, en effet, témoignent du caractère spécifique de cet ictère : d'une part, sa connexion chronologique habituelle avec d'autres manifestations de la diathèse, et d'autre part, l'absence de causes autres que la vérole auxquelles il puisse être rapporté. »

L'opinion de Fournier fit loi et entraîna les hésitants : dès lors on ne discuta plus l'origine syphilitique des ictères observés au cours de la vérole, et les auteurs qui s'occupèrent successivement de la question : Faligan (1863), Lacombe (1874), Laporte (1878), Delavarenne (1879), Quedillac (1884), s'appliquèrent surtout à préciser les aspects cliniques, et la symptomatologie de ces ictères.

Cependant, l'apparition de nouveaux procédés d'investigation incita des auteurs plus récents à fixer, non seulement cliniquement mais aussi par des moyens qui paraissaient plus scienti-

fiques et plus rigoureux, la nature syphilitique des ictères de la période secondaire.

L'étude de la résistance globulaire, et la recherche de réaction Wassermann appliquées à ces cas, amenèrent Chauffard et son élève Huber (1913) à individualiser toute la classe des ictères hémolytiques syphilitiques.

Les perfectionnements apportés aux études anatomo-pathologiques entraînent des auteurs comme Levaditi, Milhit, Sézary, (1908) à la recherche de l'agent causal dans le foie des ictériques et des lésions consécutives à cette infection.

On crût pouvoir enfin tenir les preuves indiscutables, scientifiques, de l'étiologie des ictères intersyphilitiques. Mais des résultats de laboratoire mal interprétés et l'apparition, depuis l'entrée, dans l'arsenal thérapeutique, de nouveaux et puissants moyens d'action contre la syphilis, des ictères para et métathérapeutiques, devaient remettre en question l'étiologie, redevenue confuse, des ictères observés au cours de la syphilis.

L'étiologie toxique, médicamenteuse, de ces ictères, déjà invoquée lors du seul règne de mercure, a été reprise par des auteurs contemporains, M. Sicard entre autres. Elle trouva une opposition tenace, surtout en la personne de M. Milian. Depuis 1919, cette question a été discutée à plusieurs reprises, à la Société médicale des hôpitaux ainsi qu'à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie. Le nombre des communications sur le même sujet, en 1920 prouve que la question est loin d'être encore complètement résolue.

---



## INTRODUCTION

---

Nous venons de passer rapidement en revue toutes les théories qui ont été invoquées pour expliquer l'étiologie des ictères inter-syphilitiques, depuis la simple coïncidence, jusqu'à l'intoxication mercurielle ou arsenicale, en passant par l'infection syphilitique du foie.

Ces théories ont été basées sur des faits observés par des auteurs dont la compétence scientifique et clinique est indiscutable. Mais de ce que les hypothèses, qui en ont été dégagées, ne résument, croyons-nous, chacune, qu'une partie de la question, les différentes théories actuellement discutées paraissent contradictoires. Elles doivent cependant contenir chacune, une part de vérité et il nous a semblé que la fusion de toutes ces vérités parcellaires, en apparence opposées entre elles, nous rapprocherait de la Vérité, comme la fusion de l'infinie variété de couleurs donne la teinte blanche.

Il nous a donc semblé intéressant de reprendre l'étude des ictères inter-syphilitiques; de distinguer dans chaque opinion, la part de vérité qu'elle contient, pour y édifier une étiologie nouvelle, s'adaptant à l'ensemble des faits observés par les différents auteurs et satisfaisant nos conceptions actuelles, tant au point de vue clinique, qu'au point de vue physico-chimique et biologique.

Cette dernière question nous a particulièrement intéressé. Des résultats mal interprétés de la réaction de Wassermann, des statistiques collationnées sans contrôle préalable possible, établies par différents auteurs, poursuivant un but différent, sur des réactions de Wassermann, plus ou moins modifiées, jetèrent le discrédit sur une méthode biophysico-chimique qui,

cependant, croyons-nous, a déjà fait ses preuves et qui était d'une grande importance dans l'étude de notre sujet.

Nous avons consacré à cette question une partie de notre travail, que nous avons voulu le plus objectif possible, car lorsque « la pensée est saisie de l'esprit de parti, ce n'est pas des objets à soi, mais de soi vers les objets que partent les impressions ; on ne les attend pas, on les devance, et l'œil donne la forme au lieu de recevoir l'image » (Mme de Staël).

Avant d'entreprendre l'étude des ictères syphilitiques, il faut que nous disions quelques mots des nouvelles conceptions pathogéniques des ictères en général.

On sait que, depuis peu, toute la question des ictères a été remaniée, à la suite des recherches successives de MM. Chauffard, Widal, Abrami, Lemierre, Forster et Koryser Brulé, et qu'aux anciennes théories, de l'obstacle à l'écoulement de la bile, le plus souvent inexistant, et de l'infection ascendante assez rare, on substitua la notion *de la lésion, toujours constante, de la cellule hépatique et de l'infection descendante sanguine*. D'autre part, on établit la réalité des *ictères hémolytiques* ainsi que celle *des ictères dissociés*, par l'observation clinique, l'expérimentation (Brulé et Lemierre) et par des recherches de laboratoire. Certains auteurs ont pu, enfin, considérer le foie comme un organe, non d'élaboration, mais de concentration et d'excrétion des pigments, et peut-être aussi des acides biliaires.

A la suite de ces nouvelles acquisitions pathogéniques, les auteurs distinguèrent deux grandes classes d'ictères : *les ictères par lésion du foie et par obstruction des voies biliaires*, et *les ictères hémolytiques*.

Ils reconnurent, comme nous l'avons déjà vu que, dans la *première catégorie*, les ictères par obstruction des voies biliaires « qui comprenaient, autrefois, tous les ictères » étaient beaucoup plus rares que les ictères par insuffisance hépatique. « Nous croyons qu'il faut ranger, dans cette dernière classe, l'immense majorité des ictères légers ou intenses, qui compliquent les maladies du foie, *les infections générales, les intoxications*. La

plus grande partie des ictères infectieux primitifs, qu'ils soient bénins ou graves, nous semblent ressortir aussi de l'insuffisance hépatique » (Brulé).

Entre les rétentions biliaires latentes et les ictères légers d'une part, les ictères francs et même les ictères graves d'autre part, toute une série de transitions insensibles, est maintenant admise ; ainsi la rétention biliaire latente serait, pathogéniquement, la résultante du même processus morbide que l'ictère grave ; seules, les causes adjuvantes, et, partant, l'intensité du processus morbide, varieraient. Ainsi, l'atteinte du rein, dans le cas d'ictère grave, se traduisant par une azotémie, souvent considérable (Widal et Abrami), contribuerait à modifier le tableau clinique des ictères par lésions hépatiques.

*La deuxième catégorie embrasse tous les ictères hémolytiques ;* étudiés par Minkowski et Chauffard, ces ictères sont des « cholémies purement pigmentaires » (Widal et Abrami), sans décoloration des matières fécales, sans intoxication par les sels biliaires qui, d'ailleurs, n'apparaissent pas dans les urines. Les pigments seraient libérés, par destruction globulaire, *en dehors du foie*. En résumé, les grandes caractéristiques de ces ictères sont : le syndrome anémique, la diminution de la résistance globulaire et l'absence de sels biliaires dans les urines.

Les trois grandes variétés d'ictères que nous venons de voir : ictère par insuffisance hépatique, ictère par obstruction des voies biliaires, ictère hémolytique, peuvent, dans certains cas, d'ailleurs rares, s'associer entre elles.

Cet aperçu rapide des conceptions actuelles sur l'ictère, nous permet maintenant d'aborder l'étude des ictères syphilitiques, et de concevoir, d'une façon nouvelle, leur pathogénie, surtout celle actuellement si discutée, des ictères thérapeutiques.

---



## DES ICTÈRES SYPHILITQUES EN GÉNÉRAL

---

L'ictère syphilitique peut survenir à toutes les périodes de la syphilis; cependant c'est à la période secondaire qu'on l'observe avec le plus de fréquence.

Nous avons déjà vu qu'au début du xix<sup>e</sup> siècle, les auteurs divisaient les ictères syphilitiques en précoces et tardifs. Nous basant sur les nouvelles acquisitions anatomo pathologiques et cliniques, nous pouvons, à notre tour, distinguer un ictère syphilitique primaire (correspondant à l'ictère syphilitique précoce des anciens auteurs) des ictères de la syphilis secondaire et tertiaire (formant la grande classe des ictères syphilitiques tardifs).

Les ictères primaire et secondaire ont une même pathogénie : l'atteinte primitive de la cellule hépatique, réalisant l'hépatite syphilitique diffuse. Cette atteinte ne serait que secondaire à des lésions scléro-gommeuses du foie, dans les ictères syphilitiques tardifs.

Tous ces ictères syphilitiques surviennent, au moins en apparence, spontanément. Cependant depuis l'emploi des sels mercuriels solubles, et surtout des arsenicaux organiques, nous devons admettre dans le cadre nosologique de la syphilis, une nouvelle catégorie d'ictères survenant, dans la grande généralité des cas, à la période secondaire, au cours, ou à la suite, d'un traitement anti-syphilitique, et que nous qualifierons pour ces raisons d'ictères para et métathérapeutiques.

Nous consacrons un court chapitre à l'ictère de la syphilis primaire, réservant à une étude plus approfondie les ictères de la syphilis secondaire que nous distinguerons, conformément à ce que nous venons de dire, en ictères survenus spontanément au cours de la syphilis et ictères para et métathérapeutiques.

## A) ICTÈRE SYPHILITIQUE PRIMAIRE

Depuis le début du XIX<sup>e</sup> siècle, des auteurs comme Portal, Ricord, Gubler et Fournier, puis Castaigne ont étudié l'ictère syphilitique précoce survenant au cours, ou juste avant, la période secondaire. M. Milan a récemment attiré l'attention sur un ictère encore plus précoce « contemporain du chancre » : l'ictère syphilitique primaire. Il en a rapporté, dans *Paris médical*, trois observations. Dans l'un des cas (obs. II), l'ictère précéda de trois jours l'apparition du chancre (d'après les dires du malade). Dans un autre (obs. I), l'ictère fut la cause de l'entrée de la malade dans le service de M. Milian ; « l'examen systématiquement pratiqué des organes génitaux, fit découvrir 5 érosions ayant des caractères de chancres syphilitiques ». Enfin dans le troisième cas (obs. III), ce fut douze jours après l'apparition d'un chancre « de réinfection » que se déclara l'ictère.

Ces observations sont intéressantes à plus d'un titre ; nous ne pouvons, malheureusement ici, qu'en rapporter le résumé même de M. Milian : l'ictère syphilitique primaire « apparaît sans phénomènes généraux notables, sans troubles digestifs (une fois seulement, il y eut quelques vomissements). La langue est parfois un peu blanche. Le foie est un peu augmenté de volume, la rate également. Les urines sont bilieuses, donnant la réaction de Gmelin et celle de Hay. Les matières fécales sont décolorées au prorata de l'intensité de l'ictère. Il n'y a ni albumine, ni sucre dans les urines ; il n'y a pas de prurit. La fièvre est nulle au début ; elle monte légèrement à 37°5-38°, au moment où la réaction de Wassermann devient positive. Il y a de la fatigue générale, de l'anorexie et un peu de sensibilité du foie à la palpation du creux épigastrique. L'évolution en est généralement rapide et la guérison, spontanée (régime lacté) ou amenée par le traitement anti-syphilitique ». La récurrence en a été observée dans un cas, lors de l'institution d'un traitement spécifique, et a été considérée par M. Milian comme une véritable réaction de Herxheimer.

« Il faut noter que cet ictère débute avant que la réaction de Wassermann ne soit positive. Il peut même guérir avant l'apparition de celle-ci. « D'autre part », la séro-réaction de Wassermann ne devient positive, qu'à la date normale où elle le devient dans le chancre. »

L'ictère qui apparaît à la période primaire, est-il vraiment d'origine syphilitique, ou sa présence, en même temps qu'un chancre, n'est-elle due qu'à une simple coïncidence? « En dehors de la coïncidence, l'évolution parallèle au chancre, ... l'absence de toute autre cause perceptible d'ictère » l'absence de ressemblance avec l'ictère catarrhal (pas de fièvre, pas de troubles digestifs) sont des arguments cliniques favorables à la conception d'un ictère syphilitique primaire.

Sans doute, ce sont là des signes, pourrions-nous dire, négatifs, mais d'autres arguments peuvent être invoqués en faveur de cette conception. Hoffmann, en 1906, a montré expérimentalement que le tréponème peut déjà pénétrer dans le torrent circulatoire, quarante jours après l'infection, et que le sang ainsi envahi, peut transmettre la syphilis. M. Milian nous rappelle, en outre, dans son article, que Audry, en 1912, a attiré l'attention sur les syphilis viscérales préroséoliques, et a signalé des albuminuries contemporaines du chancre; que « Boidin a publié un cas de paralysie faciale préroséolique » que Nicolau, en 1919, « a prouvé qu'on pouvait rencontrer une inégalité précoce pendant le chancre, et qu'aussi la lymphocytose céphalorachidienne, bien que discrète, n'était pas une absolue rareté à cette période ».

Tous ces arguments, s'ils n'entraînent pas encore complètement la conviction militent, beaucoup en faveur de la réalité d'un ictère, d'ailleurs rare, d'origine syphilitique, contemporain du chancre, d'un ictère syphilitique primaire.

C'est pourquoi il nous a paru intéressant de lui réserver une place à côté des ictères des autres périodes de syphilis.

## B) L'ICTÈRE SYPHILITIQUE DE LA PÉRIODE SECONDAIRE

Nous avons suffisamment insisté au cours de notre historique, sur l'évolution de l'opinion médicale quant à l'étiologie des

ictères observés au cours de la syphilis, pour ne pas avoir à y revenir, ici. Depuis Fournier, l'ictère syphilitique de la période secondaire, est admis, cliniquement.

Les recherches anatomo-pathologiques n'ont pas toujours confirmé les observations cliniques. Différents auteurs, soit expérimentalement, soit à la suite d'accidents mortels survenus à des ictériques syphilitiques, ont constaté des lésions hépatiques semblables, en tous points, à celles que provoque la syphilis : (lésions artérielles et lymphatiques, sclérose diffuse, nodules embryonnaires ; atteinte, surtout, des espaces portes) mais, n'ont pas pu y déceler la présence de spirochètes. Est-ce à dire que l'absence, jusque-là notée, de l'agent causal, cependant si abondamment présent dans le foie des hérédosyphilitiques, doive nous faire douter de la nature spécifique des ictères secondaires ? Ce seul argument défavorable, n'est pas suffisant pour annuler les résultats d'un siècle d'observations cliniques, d'autant plus que d'autres examens de laboratoire (constatations de lésions syphilitiques, découverte des ictères dissociés) confirment ces résultats. Nous ne devons pas considérer nos techniques de recherches scientifiques, comme infailibles et parfaites : tenons-les comme perfectibles, et souhaitons que la persévérance des chercheurs, mette un jour en évidence le virus syphilitique, dans le foie des ictériques secondaires, comme les longues et patientes recherches de Noguchi l'amenèrent à la découverte du tréponème dans le cerveau des paralytiques généraux.

De la notion de la nature syphilitique de l'ictère de la période secondaire il ne découle pas, cependant, fatalement que tout ictère survenant à la période secondaire de la syphilis, soit toujours de nature luétique. Un syphilitique a le droit d'avoir une lithiase biliaire ; il peut avoir son foie atteint par d'autres microbes que ceux de sa maladie, ou même, par un toxique, accidentellement, volontairement (alcool, etc.), ou thérapeutiquement introduit dans son organisme. Le dysfonctionnement de la cellule hépatique, peut, même, être bien antérieur à la syphilis : il crée, dans ce cas, un terrain propice à de nouvelles atteintes du foie, banales ou spécifiques, lors de l'infection de l'organisme par le tréponème. Ce fut le cas d'une de

nos malades, B..., âgée de 36 ans, marchande de quatre-saisons, qui eut, à 12 et à 15 ans, deux ictères dits catarrhaux, qui contracta la syphilis vers l'âge de 24 ans, se soigna peu, but beaucoup, et vint nous voir à l'Hôtel-Dieu, en octobre 1920, pour un nouvel ictère à type catarrhal.

Le tréponème peut enfin atteindre le foie, silencieusement, provoquant à peine quelques troubles digestifs, passant très fréquemment inaperçus (Sezary) mais préparant des accidents hépatiques à plus longue échéance, une cirrhose, des gommes syphilitiques, un terrain hépatique « syphilitisé » sur lequel peuvent se greffer toutes les infections secondaires banales. C'est à cause de la possibilité de toutes ces coïncidences, qu'on ne doit établir une étroite relation entre les symptômes de la maladie viscérale et l'infection syphilitique, que lorsqu'on aura écarté toute autre étiologie de l'ictère.

Car la *symptomatologie* des ictères syphilitiques secondaires, est loin de posséder des signes pathognomoniques, pouvant nous aider dans l'établissement d'un diagnostic différentiel. « Au point de vue clinique, il n'offre aucun caractère spécial. C'est un ictère analogue, identique même à l'ictère le moins spécifique, à la jaunisse la plus vulgaire » (Fournier) et peut, comme les ictères catarrhaux banaux, être du type dissocié ; Il possède des variations nombreuses dans l'intensité des divers symptômes.

« J'ai vu, dit Fournier, l'ictère secondaire s'atténuer comme phénomènes, au point de ne plus consister qu'en une coloration jaunâtre de la peau, et des urines, sans autres accidents morbides, sans troubles réels de la santé générale. Ailleurs, au contraire, mais cela est tout à fait exceptionnel, il s'accompagne d'un état fébrile plus ou moins intense, de désordres gastriques très accentués, d'une prostration véritable de forces, voire de phénomènes presque adynamiques. »

La coïncidence avec d'autres accidents secondaires, est une règle qui souffre parfois des exceptions.

Quant à l'évolution et à la durée, cet ictère « n'offre rien de spécial, le plus habituellement il se dissipe en douze à quinze jours. Sur quelques malades, il persiste trois à quatre septé-

naires. Ce n'est qu'en de rares exceptions qu'il excède ce dernier terme » (Fournier).

Ainsi la coïncidence avec d'autres accidents secondaires et, en leur absence, l'existence d'une réaction de Wassermann positive, ainsi que l'absence de tout autre étiologie plausible d'ictère, nous feront poser le diagnostic d'ictère syphilitique secondaire. Le traitement spécifique pourra servir de pierre de touche et confirmer notre diagnostic, en amenant une prompte amélioration et une guérison rapide. Nous verrons plus loin, dans quelles circonstances et de quelle façon, il faudra l'instituer.

L'étude que nous venons de faire des ictères secondaires, ne serait pas complète sans un *aperçu pathogénique* de ceux-ci, à la lumière des nouvelles conceptions que nous avons étudiées plus haut.

L'hypothèse d'un *ictère par obstruction des voies biliaires*, est actuellement abandonnée. On n'observerait des ictères relevant de cette pathogénie, qu'à la période tertiaire scléro-gommeuse de la syphilis.

C'est la nouvelle conception de l'atteinte infectieuse syphilitique du foie, avec *altération de la cellule hépatique consécutive*, réalisant une hépatite syphilitique diffuse qui nous explique, pathogéniquement, la plupart des cas d'ictères syphilitiques secondaires. Cette atteinte, et c'est là un point capital de la question, peut être légère, provoquant une rétention biliaire latente avec un ictère léger, ou plus ou moins profonde, réalisant un ictère franc, ou même le syndrome d'ictère grave, avec atrophie, jaune, aiguë du foie, d'ailleurs tout à fait exceptionnelle (1). Les causes adjuvantes ou prédisposantes [infection surajoutée (Fournier) alcoolisme (Jeanseine)] peuvent parfois,

1. Fournier a donné de l'ictère syphilitique grave, une description magistrale dont nous relevons les points essentiels suivants : Après l'installation de l'ictère, hyperthermie (jusqu'à 40 degrés) parfois hypothermie (36 degrés) ; pouls tantôt accéléré (ne dépassant jamais 100), tantôt ralenti. Presque dès le début, état adynamique, puis entrée en scène des symptômes hémorragiques, nerveux (dépression, puis excitation) et dyspnéiques. Enfin, collapsus et coma terminal. Fournier admet trois formes cliniques d'ictère grave syphilitiques : forme moyenne, suraiguë et trainante.

mais pas toujours, expliquer la gravité, plus ou moins grande, de l'hépatite diffuse syphilitique.

La syphilis secondaire peut, aussi, réaliser, le syndrome *d'ictère hémolytique syphilitique* : il s'agit, ordinairement, dans ce cas, d'ictères légers, transitoires, liés à une syphilis virulente en évolution, et *guérissant par le traitement anti-syphilitique*. Nous croyons devoir rappeler, à propos de ces ictères, l'anémie si fréquente de la période secondaire de la syphilis. Les caractères fondamentaux et distinctifs des ictères hémolytiques syphilitiques sont, en résumé, *l'absence de décoloration des fèces* (matières fécales colorées, parfois hypercolorées : stercobiline), *l'absence*, dans les urines, orangées, *de pigments biliaires*, dits normaux, de sels biliaires, d'albumine, d'où *absence de signes dits d'imprégnation ou d'intoxication biliaire*, l'existence d'urobilinurie, l'augmentation légère du volume du foie, *l'hypertrophie constante de la rate* avec crises d'hypersplénie et de tuméfaction du foie.

Les examens de laboratoire nous apprennent qu'il y a anémie à divers degrés, *diminution de la résistance globulaire* et, dans les ictères congénitaux, anisocytoses, poïkilocytose, polychromatophilie, présence d'hématies nucléées. L'hyperleucocytose a été souvent constatée. Enfin, dans certains cas, le sérum aurait un pouvoir hémolytique (Widal et Weissenbach) et ne contiendrait pas de sels dérivés des acides biliaires (ictères dissociés : Chauffard). La coagulation sanguine serait normale (1).

1. Il est intéressant de rappeler, à propos des ictères hémolytiques syphilitiques, les ictères à point de départ sanguin, qu'on observe dans l'hérédo-syphilis (parfois dans l'hérédo-tuberculose) et qui seraient, dans le plus grand nombre des cas, liés à une atteinte de la rate (Chauffard et J. Huber). Sur cet ictère congénital hématopoïétique, le traitement anti-syphilitique est non seulement sans effet bienfaisant, mais produit encore des réactions sanguines, consistant en une exagération de la fragilité globulaire, une augmentation de l'ictère, une crise passagère d'hypersplénie douloureuse considérée par Chauffard, comme une réaction de Herxheimer splénique.

J. Huber et Chauffard pensent qu'il s'agit, dans ces derniers cas « de lésions ayant acquis une grande fixité, devenues ainsi une dystrophie transmissible, en l'absence même, peut-être, de toute autre manifestation de spécificité active ». L'origine, surtout splénique et aussi médullaire, en un mot hématopoïétique de l'ictère hémolytique congénital, explique aussi une transmissibilité de l'altération sanguine, que l'on concevrait difficilement par une lésion globulaire primitive et héréditaire.

Depuis Fournier, comme nous le verrons plus loin, l'accord s'était fait sur la nécessité d'un traitement spécifique des ictères syphilitiques secondaires. Cette notion se troubla avec l'apparition d'une nouvelle classe d'ictères, jusque-là très rares, survenant au cours, ou à la suite d'un traitement par des produits nouveaux, réputés très puissants, voire « stérilisants » : les ictères que nous avons déjà qualifiés, de para et métathérapeutiques.

Depuis dix ans environ, l'étiologie de ces ictères est discutée, et cette incertitude, dans la conception étiologique, retentit sur la conduite thérapeutique actuelle. La question présente donc à côté de son importance théorique, un intérêt réellement pratique. C'est pourquoi, nous avons cru utile d'entreprendre l'étude des ictères thérapeutiques, à côté des autres ictères survenant au cours de la syphilis.

### C) ICTÈRES THÉRAPEUTIQUES

Les ictères thérapeutiques surviennent d'ordinaire au cours de la syphilis secondaire, au cours, ou à la suite d'un traitement syphilitique puissant.

L'administration de *mercure*, sous ses formes très actives, a pu, mais exceptionnellement (Fournier) donner lieu à l'apparition d'un ictère para ou métabhydrargyrique. Frerichs cite le cas intéressant d'un syphilitique secondaire, *soigné très intensivement* par le mercure : à la suite de ce traitement, des douleurs rhumatoïdes (sur lesquelles insista plus tard Milian) apparaissent, puis le catarrhe gastro-intestinal, dont il se plaignait depuis quelques semaines, se complique d'ictère avec tuméfaction douloureuse du foie. Tous ces accidents rétrocedent après un traitement anti-syphilitique (surtout iodure de potassium). Abadie qui conseille, à juste raison, contre les accidents oculaires syphilitiques, des séries très prolongées de cyanure de mercure (sel mercuriel particulièrement actif) a signalé aussi la possibilité de l'apparition d'un ictère léger parahydrargyrique.

Avec l'apparition des *arsenicaux organiques*, les cas d'ictère thérapeutique se sont considérablement multipliés, si bien qu'un auteur a pu, récemment, dire qu'il ne se passait pas une semaine sans qu'il n'observât au moins, un cas d'ictère thérapeutique. Toutefois ces cas ont été observés moins fréquemment avec le salvarsan qu'avec les autres arsenicaux organiques (Queyrat, Lacapère, Emery). à chaîne latérale, soufrée ou phosphorée.

La fréquence des ictères thérapeutiques est assez considérable : 10 o/o en moyenne des cas de syphilis traités par les arsenobenzols (Chevallier). 20 o/o de syphilis traitées par les novarsenicaux (Dujardin, 1914), 5 o/o d'après Simon et Wulliez : (statistique établie sur 1.100 cas de syphilis). Mais, comme le fait remarquer Chevallier, certaines périodes d'observation et, ajoutons-nous, certains auteurs peuvent donner des chiffres beaucoup plus favorables : ainsi, Milian ne donne qu'une fréquence de 2.2 o/o. David a établi, dans le service du professeur Jeanselme, un pourcentage d'ictères thérapeutiques de 1,78 o/o (105 ictères sur 5.882 syphilitiques soignés). Enfin, sur 194 cas personnels de syphilis soignés au novarsenobenzol, seul ou associé au mercure, nous n'avons constaté que trois cas d'ictère métathérapeutique, soit environ 1,55 o/o. C'est là un fait qui aura son importance lorsque nous discuterons l'étiologie et la pathogénie des ictères thérapeutiques.

Ces ictères surviennent à deux périodes très distinctes du traitement anti-syphilitique actif ; au cours de ce traitement, ou un mois et demi environ après la suspension de toute piqûre. Il y a, croyons nous, plus qu'un intérêt de classification et de présentation claire du sujet, à scinder les ictères thérapeutiques, d'après l'époque de leur apparition, en ictères *parathérapeutiques* et ictères *métathérapeutiques*.

### 1<sup>o</sup> Ictères parathérapeutiques

Les ictères parathérapeutiques surviennent surtout à la période secondaire ; c'est la période à laquelle on constate aussi avec le plus de fréquence, les ictères syphilitiques. Ils sont, d'après Milian, trois fois plus rares que les ictères métathérapeu-

tiques (0,625 o/o au lieu de 1,5 o/o pour ces derniers) et surviennent d'ordinaire chez des malades présentant d'autres accidents secondaires. Ils peuvent apparaître au cours d'un traitement mercuriel (Esbach, en 1919, a rapporté l'histoire d'un ictère déclanché par la reprise du traitement mercuriel, guéri par la médication arsenicale. Mais c'est d'ordinaire au cours d'une série d'injections d'arsenicaux organiques, qu'on l'observe avec le plus de fréquence.

Il survient, le plus souvent, au cours d'une première série d'injections, quelquefois à la troisième injection (Nicaud, Chabrol et Khoury) même après la deuxième injection (Chevallier). Mais il apparaît généralement lorsqu'on a déjà administré 1 gr. 20 à 1 gr. 30 de novarsenic.

Nicaud nous a donné une description clinique assez complète des ictères parathérapeutiques (qu'il appelle immédiats, les opposant ainsi aux ictères tardifs, métathérapeutiques).

Ces ictères sont précédés, en général, de troubles gastro-intestinaux, et l'ictère n'apparaît qu'au bout de deux à trois jours, pour se foncer progressivement. Cependant, Milian insiste, au contraire, sur l'absence de troubles gastro-intestinaux prémonitoires. La fièvre est inconstante, elle peut se voir au début ou quelquefois au cours de l'ictère. A la période d'état, l'ictère est, en général, assez foncé, d'une teinte un peu spéciale, légèrement terreuse, quelquefois rougeâtre, brique, teinte déjà signalée par Milian.

Les selles sont plus ou moins complètement décolorées, les urines sont toujours très foncées, souvent noires ou jaune vert très foncé, quelquefois avec des reflets rougeâtres.

Les pigments biliaires normaux et les sels biliaires, sont toujours très abondants; la présence d'urobiline, inconstante. L'épreuve du bleu de méthylène, faite dans 3 cas, n'a pas montré à Nicaud de troubles de l'élimination.

L'albumine paraît rare (1 seul cas sur 8), elle est d'ailleurs légère et fugace. Les urines sont toujours un peu diminuées, avec une azoturie assez ralentie pendant quelques jours (jusqu'à 9 gr. et même 7 gr.). Nicaud a constaté une azotémie légère dans 6 cas parmi les plus sérieux; elle ne dépassait pas 0 gr. 40.

L'évolution de ces ictères est variable, selon les auteurs :

d'après Nicaud, les formes graves ne seraient pas rares ; sur 8 cas d'ictère parathérapeutique qu'il a observés, il nota 2 cas d'ictère grave, dont l'un n'a guéri qu'au bout de deux mois, les autres 6 cas évoluèrent comme « des ictères graves assez foncés, sans caractère de gravité spéciale », mais à évolution toujours longue. De plus, deux de ces malades furent atteints, au cours de leur ictère, d'une stomatite diffuse très intense avec enduit diphtéroïde bucco-pharyngé et l'un d'eux fit même une seconde poussée d'ictère au cours de sa convalescence.

Des auteurs ont même signalé la possibilité d'un ictère grave, mortel, parathérapeutique.

Cependant, les cas graves sont absolument exceptionnels et les observations relatées par Nicaud, ont trait à des malades vivant aux colonies, et de l'aveu même de l'auteur, ayant déjà un état général taré par le paludisme, la dysenterie, l'alcoolisme, etc.

L'ictère parathérapeutique comporte, au contraire, d'après Milian, un bon pronostic. Dû, d'après cet auteur, presque toujours à la syphilis, il ne serait que le signe extérieur d'une réaction de Herxheimer hépatique, au même titre que l'exagération des accidents primo secondaires ne sont qu'une réaction de Herxheimer cutanée : apparition à la même période que la réaction de Herxheimer cutanée, à la suite d'un même traitement, accusation passagère des symptômes après chaque injection, puis rentrée peu à peu dans l'ordre, extinction des manifestations extérieures et guérison des accidents hépatiques, voilà, en résumé, les arguments qui font assimiler, par M. Milian, l'ictère parathérapeutique à un signe extérieur d'une réaction de Herxheimer hépatique. Milian admet cependant que, dans certains cas, les ictères parathérapeutiques « sont d'une explication pathogénique assez complexe ».

D'autres auteurs comme Nicaud, Chabrol et Khoury, Sicard, ont attribué l'ictère parathérapeutique plutôt à une intoxication novarsenicale, avec retentissement hépatique.

Nous exposerons, après l'étude complète des ictères thérapeutiques, notre façon de concevoir leur pathogénie.

## 2° Ictères métathérapeutiques

Plus fréquente (trois fois plus) est la catégorie des ictères métathérapeutiques. Ces ictères surviennent d'ordinaire au cours de la période secondaire de la syphilis (Milian) : on les observe, cependant, aussi mais avec une fréquence moindre, chez de vieux syphilitiques, des tabétiques, des paralytiques généraux. On les voit apparaître généralement vers la huitième ou la dixième semaine (Milian) [de quinze jours à plusieurs mois (3, 4 1/2) (Nicaud) un mois environ (Simon et Wullemoz)] après la dernière injection d'une première ou de plusieurs séries de novarsenicaux, et l'administration totale d'environ 3 grammes à 4 grammes de sels arsenicaux organiques (Nicaud). Il est intéressant de noter à ce propos, que l'absence d'accidents dans la première série, n'est pas une garantie d'innocuité pour les séries ultérieures.

Pendant la période latente pré-ictérique, certains auteurs ont noté quelques troubles gastriques légers mais continus (inappétence, nausées, langue saburrale) et une légère atteinte de l'état général (malaises, lassitude, élévation vespérale de la température d'1/2°). Milian avait déjà, autrefois, insisté sur des douleurs rhumatoïdes, annonciatrices d'un ictère (I). Ces ictères sont contemporains d'autres accidents syphilitiques [6 fois sur 11, soit : 54,54 o/o (Milian)] ou d'une réaction de Wassermann positive [8 fois sur 11, soit : 72,72 o/o (Milian)] ou en train de le devenir (H<sub>1</sub> — H<sub>6</sub> 1/2 etc.). Cependant Nicaud n'aurait pas toujours pu déceler, chez ses malades, des accidents syphilitiques concomitants.

Milian insiste aussi sur le fait que ces ictères surviennent surtout chez des malades atteints de syphilis rebelle et récidivante, ou à la suite de traitements insuffisants. Ils surviennent, le plus souvent, sans aucune cause provocatrice ; Dujardin

1. Rappelons à ce propos l'observation rapportée par Kohn-Abrest d'un malade ayant succombé à la suite de deux injections de Salvarsan (0,50 et 0,30 à huit jours d'intervalle) : le foie et le cerveau ne contenaient qu'un milligramme d'arsenic, l'intestin et son contenu trois milligrammes, les muscles 50 milligrammes.

aurait, cependant, noté des ictères métathérapeutiques survenus à l'occasion d'une émotion, d'une ponction lombaire. Rarement, l'ictère débute par des signes d'embarras gastrique intenses, avec température élevée, ou par des épistaxis. Le plus souvent, le malade se plaint de lassitude, de somnolence et de diminution notable du poids (1 à 2 kilos).

L'ictère métathérapeutique évolue souvent comme un ictère catarrhal avec, parfois, de la fièvre et quelques troubles digestifs ; mais, souvent aussi *dès l'apparition de l'ictère, les troubles généraux disparaissent* : dès le troisième ou le quatrième jour de l'ictère, le malade a retrouvé son entrain, sa souplesse, son appétit, et il déclare, quelquefois, « que la jaunisse lui a purgé le sang » (Chevallier et Paillard).

La teinte de l'ictère n'a rien de spécial : elle va du simple subictère au jaune foncé. Cependant, Nicaud insiste sur la teinte spéciale des téguments, très terreuse, qu'il aurait constatée dans tous ces cas d'ictère métathérapeutique. Nous n'avons pas, pour notre compte, pu remarquer cette teinte particulière chez tous nos malades. On constate aussi, à des degrés variables, les autres signes de l'ictère par rétention : décoloration des matières, parfois incomplète, intermittente ou absente, urines biliaires donnant une réaction de Hay positive et troubles généraux d'intoxication par les sels biliaires (prurit, bradycardie).

Certains auteurs ont étudié ces ictères métathérapeutiques expérimentalement ; ils ont cherché à mettre en évidence l'insuffisance hépatique par la glycosurie alimentaire, le bleu de méthylène, la glycuronurie. Golay eut ainsi, le plus souvent, des résultats négatifs alors que Sicard, Hagueneau et Kudelski, expérimentant sur des cas très marqués, obtinrent des résultats positifs. D'autre part, Nicaud, ayant étudié la résistance globulaire au cours de ces ictères, l'a trouvée toujours normale ou très peu augmentée. D'ailleurs, Levy-Bing et Ducreux avaient déjà étudié la question et étaient arrivés aux mêmes résultats (1).

1. Ces ictères rentrent donc dans la grande classe des ictères hépatiques, opposée à celle des ictères hémolytiques qui, à l'encontre de l'opinion de Gaucher-Giroux, s'ils sont presque toujours d'origine syphilitique, ne forment qu'une infime partie des ictères syphilitiques.

*Evolution.* — Les ictères métathérapeutiques sont, le plus souvent, peu graves et comportent, généralement, un bon pronostic. Ils évoluent rapidement (en quinze jours, ou un mois au maximum) vers la guérison, sans complications, sans signes particuliers. La guérison peut survenir spontanément, en trois à cinq semaines (Simon et Wulliemoz) à la suite d'une diététique appropriée. Elle peut être amenée plus rapidement en huit à quinze jours) (Milian) par un traitement anti-syphilitique mercuriel ou arsenical organique : dès le deuxième ou troisième jour après la première injection, on peut déjà constater une amélioration du syndrome ictère, suivie de recrudescence passagère après chaque nouvelle injection (réaction de Herxheimer) ainsi qu'une amélioration immédiate de l'état général (Milian). (Rappelons cependant, que Chevallier et Pailard ont vu survenir cette amélioration de l'état général, spontanément, dès l'apparition de l'ictère).

Malgré le pronostic, ordinairement bénin, des ictères métathérapeutiques, plusieurs cas d'ictère grave ont été rapportés, survenant à la suite d'un traitement anti-syphilitique actif et se terminant, soit par la guérison avec convalescence traînante, très prolongée, soit par le coma et la mort.

Entre ces deux classes nettement établies, d'ictères parathérapeutique et métathérapeutique, il y a toute une gamme d'ictères que nous pouvons rassembler en deux classes : Une première, caractérisée par un léger subictère à peine visible, parfois même absent, dû à une *hépatite latente*, décelable alors par de petits signes généraux (lassitude, anorexie, diminution du poids); et une deuxième classe d'ictères survenant au cours, ou vers la fin d'un traitement, suivant à courte distance, d'autres séries plus ou moins longues d'arsenicaux organiques. C'est une classe mixte d'ictères que nous pourrions qualifier de métaparathérapeutiques.

### 3° Pathogénie

La *pathogénie* des ictères thérapeutiques a suscité de nombreuses discussions. Tout ce qui peut provoquer l'apparition d'un ictère a été invoqué : le tréponème, les arsenicaux organiques, le dysfonctionnement antérieur du foie, l'infection hépatique concomitante. On qualifia ainsi successivement les ictères thérapeutiques de : toxiques, syphilitiques, infectieux.

Il y a cependant certains faits indéniables admis par tous les auteurs que, pour la clarté de notre étude, nous passerons d'abord en revue.

*La coïncidence* d'une syphilis traitée avec un ictère dit catarrhal (dû à une infection concomitante) est possible. Plusieurs auteurs, en particulier Golay, ont attiré l'attention sur de petites épidémies d'ictère atteignant des syphilitiques déjà traités, ou en cours de traitement, en même temps que des sujets indemmes de toute syphilis. Chevallier et Paillard en relatent le cas suivant : « Un jeune homme est atteint d'ictère au cours d'une seconde série de novarsenobenzol. Il habite avec ses deux beaux-frères qui ne sont pas syphilitiques ne reçoivent aucune injection, ne prennent aucun médicament ; les deux beaux-frères sont atteints, à quelques jours d'intervalle, d'un ictère du type catarrhal qui débute peu après celui de notre malade, et évolue comme le sien. »

Dernièrement encore, Garnier et Reilly ont signalé une spirochétose ictérigène chez un syphilitique secondaire et Stokes et Ruedemann (de Chicago) une série d'ictères infectieux chez des syphilitiques soignés ou non.

Néanmoins, ces cas d'ictère concomitant sont très rares.

Il en est de même des ictères dus aux *lots toxiques* d'arsenicaux organiques qui, pour rares qu'ils soient, n'en existent pas moins.

On sait que certaines séries d'arsenicaux organiques contiennent des substances toxiques de préparation ou de décomposition qui, même à des doses faibles (0 gr. 20) provoquent toujours, chez tous les sujets, indifféremment, les mêmes accidents : un érythème urticarien, une crise congestive, etc.

Sabouraud dit avoir vu un jour, à Saint-Louis, survenir des accidents chez 45 malades injectés avec le même produit, présentant le même numéro de série. Nous avons pu constater des faits analogues à l'Hôtel-Dieu et à l'Institut prophylactique, mais sur une échelle beaucoup plus restreinte à cause du contrôle de série que nous exerçons.

La question des lots toxiques a été discutée à la Société médicale des Hôpitaux et un certain nombre d'auteurs ont affirmé avoir aussi constaté des séries d'ictères consécutifs à l'injection, à différentes doses, d'arsenicaux portant le même numéro de contrôle. Ainsi Emery constata, avec certaines préparations, une fréquence d'apparition d'ictère allant jusqu'à 80 o/o des sujets traités. Lacapère en rapporta deux cas, Hudelo dit avoir vu une série de 60 cas d'ictères, survenus à la suite d'une même fourniture d'arsenobenzol. Enfin, Gougerot Thibierge, d'autres auteurs encore, ont pu faire des constatations analogues.

Il existe donc des lots toxiques, mais les ictères para ou métathérapeutiques qui en relèvent, sont rares, bien plus rares qu'on ne serait, de prime abord, tentés de le croire. Le professeur Jeanselme a, en effet, fait remarquer la rareté des ictères para et métathérapeutiques chez les malades, par lui soignés, dans un dispensaire, où ces ictères étaient fréquents avec d'autres auteurs se servant, cependant, du même lot d'arsenicaux organiques.

Nous nous rappelons que Milian faisait un jour, dans son service, une remarque analogue : il constatait l'élévation brusque du nombre des ictères thérapeutiques, depuis le remplacement de l'élève ou de l'assistant, chargé de la polyclinique.

Il y a donc, à côté de la toxicité indiscutable, mais très rare, de certains lots arsenicaux, d'autres causes provocatrices générales d'ictères.

Certains auteurs ont pensé que la *toxicité* dont nous venons de parler, ne serait pas propre à certains lots seulement, de préparation défectueuse, mais qu'elle était une *propriété générale des arsenicaux organiques*, due, selon les uns, à l'arsenic, selon les autres, au noyau benzenique, selon d'autres enfin, à des produits de décomposition, *in vivo*, des arsenicaux organiques (Hahn et Fahr, *Munch Med. Woch.*, 22 octobre 1920).

Devons-nous admettre avec ces auteurs une pathogénie uniquement toxique des ictères thérapeutiques ? Des faits indiscutables prouvent l'existence d'*ictères toxiques arsenobenzoliques*. Nous citerons d'abord, le cas intéressant d'un paralytique général, âgé de 43 ans, traité par M. Sicard, selon sa méthode de doses prolongées et intensives. Ce malade reçut, quotidiennement, en injections intra-veineuses 0 gr. 15 ou 0 gr. 30 de novarsenobenzol, et vit apparaître quelques troubles digestifs avec un léger subictère, au 13<sup>e</sup> gramme de cette cure. Malgré les ordres de M. Sicard, le traitement fut poussé jusqu'à une dose totale de 15 grammes : le subictère évolua vers un ictère grave qui emporta le malade au milieu d'un grand syndrome hémolytique. L'autopsie révéla une atrophie jaune, aiguë, du foie avec duodénite ulcéreuse.

Aussi démonstrative est l'observation de trois malades *non syphilitiques*, que M. Sicard traita par des « doses prolongées et intensives » de novarsenic, pour améliorer leur état général et amener une diminution de la contracture de leurs membres supérieurs. Ces trois malades eurent un ictère à la suite de 8 à 10 grammes (taux global) de novarsenic. Des cas analogues ont été observés par Emery.

Citons encore, pour mémoire, les ictères observés par certains auteurs, chez des paludéens (nous ignorons, cependant, s'ils n'étaient pas en même temps syphilitiques) et même chez des sujets « ni paludéens, ni syphilitiques », traités par des arsenicaux organiques.

Sicard nous indique, pour tous ces cas, certains signes pouvant servir de guides, pour le contrôle du traitement annonçant ou confirmant l'intoxication, ce sont : l'*azotémie*, qui augmente progressivement avec l'intoxication (de 0 gr. 50 à 1 gr.), l'*aréflexie tendineuse* (parfois thérapeutiquement recherchée), l'*érythème tardif arsenical* s'accusant de plus en plus avec la continuation du traitement.

D'autres auteurs ont étudié, *expérimentalement*, l'hépatotropisme de l'arsenic ; ainsi Morel et Mouriquand ont injecté, à des lapins et à des chiens, 0 gr. 02 ou 0 gr. 03 de 606 par kilogramme d'animal, et ont constaté chez un grand nombre de ces animaux, une élimination de l'arsenic par les urines, franche, abondante,

rapide, sans aucun accident d'ordre toxique. Chez d'autres animaux, l'élimination urinaire de l'arsenic fut nulle ou insignifiante; dans ces cas la mort survint généralement et l'analyse décela, dans le foie de ces animaux, 9 mgr. 6 d'arsenic, plus 3 milligrammes dans la bile et l'eau contenues dans l'intestin grêle, alors qu'il n'existait, dans le restant des viscères, que des quantités tout à fait minimales (reins, 0 mgr. 4, sang, 0 mgr. 8) ou même inappréciables.

Burnaschew aurait, d'après Golay « constaté la présence de l'arsenic dans le foie, trois semaines après un traitement salvarsanique, et Ullmann, quatre semaines après une seule injection de salvarsan. En répétant les injections à intervalles rapprochés, on augmente le dépôt de salvarsan après chacune d'elles; c'est ainsi que Ritter trouve de l'arsenic dans le foie, plus de cent jours après trois injections, alors qu'il n'en constate plus le quarantième jour après une injection unique (1) ».

Il est donc certains ictères dont la nature toxique est indéniable: ce sont les ictères survenus à la suite d'un traitement rapidement intensif (8, 10, 15 gr. d'arsenicaux organiques et s'accompagnant de symptômes manifestes, constants, d'intoxication. Mais ces exemples de pathogénie indiscutablement toxique, sont rares, les auteurs ne poussant pas les traitements jusqu'à des taux globaux aussi élevés.

D'autre part, on voit, très souvent, l'ictère apparaître à la suite de quelques piqûres, dont la somme n'excède pas 2 grammes quelquefois même, à la suite d'une première injection faite en pleine période secondaire.

Il est donc manifestement impossible d'appliquer cette pathogénie à la généralité des ictères thérapeutiques qu'elle n'explique point; d'autant plus que Milian, à la suite d'une longue observation clinique, nous rapporte des faits tendant, plutôt, à infirmer la pathogénie toxique de ces ictères en faveur d'une conception infectieuse, *d'une atteinte de nature purement*

1. Cependant rappelons que Lacapère, dans un cas d'ictère métathérapeutique, suivi de mort, n'a pu déceler « aucune trace d'arsenic dans le foie » atteint, pourtant, « d'atrophie jaune aiguë, avec désintégration complète de la cellule hépatique, tout à fait analogue à celle que produit l'intoxication arsenicale aiguë ».

*syphilitique du foie*. D'après cet auteur, l'ictère parathérapeutique serait, la plupart du temps, le fait d'une réaction de Herxheimer hépatique, l'ictère tardif, une hépatorécidive, consécutive à un traitement insuffisant, analogue aux neurorécidives, actuellement universellement admises et bénéficiant du traitement spécifique.

Qu'est-ce donc qu'une *Réaction de Herxheimer* ? C'est, dit Milian, « la réaction inflammatoire qui se produit dans les tissus syphilitiques sous l'influence du traitement spécifique ». Primitivement attribuée aux accidents syphilitiques extérieurs visibles, elle a été étendue, par Ehrlich, aux accidents viscéraux. Mais les difficultés réapparaissent dès qu'on cherche à donner de cette réaction, une explication pathogénique :

*Libération d'une syphilis endo-toxine hyperémiante* (Thalmann).

*Excitation du tréponème par une dose médicamenteuse insuffisante* (Ehrlich, Wechsellmann, puis Milian).

*Trouble individuel du tonus vasculaire* (Frankel et Grouven, sorte de réaction d'intolérance).

*Action comparable des médicaments anti syphilitiques* (Mercure et 606) *et de la tuberculine* (Julius Baum).

*Parallèle entre la réaction de Herxheimer et la réaction de la tuberculine sur le lupus* (Richard Kalb),

voilà cinq essais d'explication pathogénique différents, résumant la plupart des opinions sur la réaction de Herxheimer, mais trahissant, par leur nombre, leur insuffisance : « Aucune de ces explications n'est absolument satisfaisante, parce que chacune néglige certains côtés de la question » (Milian).

De pathogénie indéterminée, la réaction de Herxheimer identifiée à certains ictères, ne fait donc qu'en reculer le problème pathogénique. Mais elle peut, d'après Milian, expliquer cliniquement, certains cas d'ictères parathérapeutiques et certaines exacerbations d'ictères métathérapeutiques traités par les anti-syphilitiques.

Quant aux ictères dus à une *hépatorécidive*, certains faits prouvent, nous semble-t-il, l'influence du spirochète sur leur pathogénie ; Milian les résume à peu près ainsi : « L'ictère se développe trois fois plus souvent après la cure de 606 que pen-

dant cette cure, (ce qui est contraire à ce que nous savons des actions toxiques habituelles de l'arsenic : L'atoxyl, par exemple, rend aveugle pendant la cure et non après).

« L'ictère survient à l'époque des neurorécidives, s'observe souvent en même temps. que d'autres accidents syphilitiques. Il a été observé, autrefois, lorsqu'on ne faisait aucun traitement ultérieur, pour se rendre compte de la valeur réelle du médicament et aujourd'hui, chez les sujets qui, par suite de négligence, ont été insuffisamment traités, avec un nombre et des doses insuffisantes d'injections et qui peuvent recevoir, ultérieurement, avec avantage, des doses beaucoup plus élevées et en un nombre beaucoup plus grand d'injections.

« Les ictères consécutifs au salvarsan s'observent à la période secondaire, époque où les accidents syphilitiques sont au maximum de fréquence, et dans les syphilis récidivantes et rebelles.

« Enfin, ces ictères guérissent avec rapidité par un traitement anti-syphilitique (mercure ou salvarsan). Cette guérison se produit presque constamment les deuxième ou troisième jours après la première injection, avec recrudescence passagère de l'ictère (réaction de Herxheimer). »

Certes, les arsenicaux organiques ne pourraient donner, à eux seuls, des symptômes identiques à ceux énumérés plus haut ; certes l'argument du traitement continué ou repris, et guérissant ces ictères, a une valeur indiscutable : il est vrai que Chevallier et Paillard ont cherché à le réfuter « il n'y a pas, ont-ils dit, intérêt, dans les intoxications, et surtout les intoxications complexes par des composés organiques, à supprimer brusquement le toxique ». Mais cette objection ne serait partiellement valable que si le traitement institué par Milian, dans ces cas d'ictère, consistait en une série d'injections à doses décroissantes ; c'est cependant l'inverse que cet auteur préconise et c'est justement pour pallier à un des inconvénients des petites doses insuffisantes, l'ictère, qu'il institue un traitement *plus actif, plus intensif*, dès l'apparition de celui-ci.

Cependant, une théorie pathogénique de ces ictères para et métathérapeutiques, par action seule du tréponème, est-elle satisfaisante ? Peut-on négliger le facteur arsenic qui, nous

l'avons vu dans notre étude préalable, est susceptible de provoquer, à lui seul, un ictère ? Des auteurs, entre autres Hudelo, Queyrat, Scott et Pearson ont attiré l'attention sur l'action possible de ces deux facteurs : le microbe et son spécifique.

Nous croyons que l'étude rationnelle des ictères para et méta-thérapeutiques, doit avoir en vue, à côté de l'action du spirochète, qui, seul, peut provoquer un ictère, et des arsenicaux organiques déclanchant l'apparition des ictères thérapeutiques, les rapports réciproques, souvent négligés, entre les trois éléments qui entrent en jeu dans la détermination de ces ictères : le tréponème, l'arsenical organique et le foie, ou, d'une façon plus extensive, l'organisme dans lequel les actions de ces différents agents entrent en jeu.

*Le terrain* a, croyons-nous, en matière de syphilis, une importance capitale. Deux cas sont à envisager quant au sujet qui nous occupe : Rappelons d'abord les observations relatées par Nicaud, d'ictères graves parathérapeutiques, cependant exceptionnels, survenus chez des coloniaux ayant déjà un mauvais état général, taré par le paludisme, la dysenterie et l'alcoolisme, trois manifestations morbides dont on connaît l'hépatotropisme. Ces observations sont des exemples manifestes de prédisposition du terrain, prédisposition hépatique que Milian invoque aussi dans l'explication pathogénique d'un ictère primaire. Considérons, d'autre part, un terrain syphilitique envahi par une infection secondaire (tuberculose ganglionnaire, acné, furonculose généralisée, fièvre typhoïde, agissant souvent, en fin de compte, sur l'organisme, comme une intoxication); ce terrain ne réagira victorieusement et rapidement contre cette infection secondaire, que lorsqu'on l'assistera dans sa lutte contre le tréponème : ces nombreux cas sont des exemples frappants de l'action prédisposante méiopragique de la syphilis sur l'organisme : *méiopragie de l'organisme vis-à-vis de la syphilis par atteinte infectieuse ou toxique antérieure à la syphilis ; méiopragie de l'organisme vis-à-vis de nouvelles infections ou intoxications due à la syphilis*, voilà les deux conditions dans lesquelles nous avons trouvé « le terrain » toutes les fois que nous avons voulu approfondir l'étude des ictères para et métathérapeutiques.

Que voyons-nous, en effet, lorsque l'ictère apparaît après la quatrième ou cinquième injection arsenicale, administrée en pleine période secondaire (les cas exceptionnels des lots toxiques, de coïncidence, etc., mis à part) ?

Nous assistons, comme nous l'avons montré, à une atteinte morbide ayant tous les caractères d'une manifestation infectieuse, syphilitique et guérissant par la suite spontanément et cela n'est point un argument contre la théorie microbienne de l'ictère, un grand nombre de manifestations syphilitiques évoluant spontanément vers la guérison ou à l'aide d'un traitement anti-syphilitique [(et non malgré lui) à doses égales à celle ayant déclenché l'ictère, ou croissantes] Ainsi les injections arsenicales jouent, en quelque sorte, dans ces cas, le rôle de « révélateur » d'atteintes hépatiques syphilitiques, plus ou moins silencieuses, et qui, sans l'arsenical, pourraient rester silencieuses jusqu'à la guérison spontanée ; l'arsenical organique extériorise donc (avant de les guérir) ces atteintes hépatiques, par l'ictère, ici véritable « hépato signal d'alarme ». Voici par quel mécanisme : L'arsenical qui a pénétré jusqu'au foie, et a pris contact avec ses tréponèmes, parvient aussi aux cellules nobles de cet organe, d'une autre importance pour l'économie que celle des cellules cutanées, souvent atteintes, en même temps, de roséole.

Ces cellules hépatiques, déjà adultérées par la syphilis, seront naturellement, beaucoup plus sensibles aux agents toxiques qu'elles supportaient autrefois facilement sans souffrance. Sur ce terrain, ainsi de nouveau affaibli, par le toxique (l'arsenic en l'occurrence) le tréponème pourra, encore, pendant quelque temps, se développer. Mais ce toxique est un poison pour le tréponème. Les cellules hépatiques, à chaque nouvelle injection, manifesteront leur souffrance par l'augmentation de l'ictère, mais aussi, à chaque injection, seront-elles débarrassées partiellement, de leur infection syphilitique. Si bien que guéries de leur syphilis « désensibilisées », elle pourront de nouveau supporter les doses d'arsenicaux organiques qu'elles étaient, auparavant, incapables de recevoir sans une atteinte dans leurs fonctions (d'autant plus que Brevillet a récemment étudié à côté de l'action spirillicide des arsenicaux organiques

leur action cicatrisante et trophique) (1). Et c'est ici que les nouvelles conceptions des ictères, nous aideront à comprendre l'évolution, parfois fatale, de ces ictères. En effet, si les cellules hépatiques sont trop profondément atteintes par la syphilis, si elles ont déjà, antérieurement, à cette affection, souffert d'infection ou d'intoxication, il se pourrait que l'addition, aux toxines syphilitiques, du toxique médicamenteux, arrive à déclancher un ictère grave, ou à faire évoluer vers ce syndrome, un ictère en apparence bénin (2).

*En résumé*, l'organisme en méiopragie, due à la syphilis, résiste, plus ou moins efficacement, contre de nouvelles atteintes infectieuses ou toxiques, mais, assisté dans sa lutte contre la syphilis sensibilisante, il sort bientôt vainqueur de cette affection, ainsi que des atteintes secondaires (3). C'est aussi, croyons-nous, là en grande partie l'explication pathogénique de ce que Milian appelle l'hétérothérapie.

Nous en arrivons ainsi à l'explication d'une foule de questions secondaires : les « Erythèmes du neuvième jour », de microbisme banal, les légères exacerbations passagères de furonculose, avant leur extinction chez un syphilitique en traitement, d'autres cas encore de microbisme associé, signalés par Milian, ne seraient point dues primitivement à une exaltation de la virulence des différents microbes (le novarsenic n'ayant pas une action spécifiquement exaltante pour tous ces microbes), mais seraient la conséquence de l'action méiopragique du traitement sur les cellules atteintes déjà par la syphilis ainsi que par les microbes secondaires.

On comprend, aussi, que les ictères thérapeutiques ne surviennent qu'au cours, on à la suite, d'injections de produits

1. Ce processus rappelle celui des antiseptiques cutanés spécifiques (par exemple le sulfate de zinc pour les streptocoques) qui agissent sur le microbe, cautérisent les tissus déjà atteints (rougeur, sensation de brûlure) et stimulent la trophicité des tissus.

2. Notons, en passant, que dans certains cas d'ictère grave, les lésions hépatiques, au lieu d'être diffuses, sont moins généralisées, plus interstitielles. Il est probable, comme le pensait Fournier que ce sont ces cas d'ictère grave qui cèdent à la thérapeutique syphilitique.

3. Il est à noter que la réaction de Herxheimer est surtout observée aux périodes ou sur les points où la syphilis est en pleine activité, où l'organisme se trouve en état de moindre résistance.

très actifs et que, lorsque ces produits sont, en même temps, particulièrement toxiques, comme l'atoxyl, l'atteinte toxique de ces cellules, déjà « syphilitisées » soit, dès le début, tellement profonde qu'elle amène leur perte fonctionnelle irrémédiable, malgré la guérison possible des autres accidents syphilitiques. Ainsi, en prenant des produits thérapeutiques, de plus en plus actifs, de plus en plus toxiques, nous aurons, sur des lésions syphilitiques, des manifestations de plus en plus intenses : les pilules, les « gouttes mercurielles » l'hectine, ne nous donneront aucune réaction locale ; les arsenicaux organiques, actuellement en usage, provoqueront l'apparition d'ictères, de légères atteintes nerveuses (paralysies faciales, etc...) de douleurs tabétiques (comme après l'absorption de vin, d'alcool, de café, l'injection de sérum artificiel, etc., Milian), tous symptômes passagers ; enfin l'action toxique de l'atoxyl se manifestera par des cécités rapides, définitives.

On pourrait, certes, nous objecter que les arsenicaux introduits dans les veines, sous la peau, ou dans les muscles « arrivent faiblement au foie qui se trouve, pour ainsi dire, en marge de la circulation générale et qui ne reçoit le médicament que par le faible ramuscule de l'artère hépatique » (Milian).

Or, Chevalier et Pomaret ont récemment établi que *l'élimination du novarsenobenzol par une fistule cholédocienne se fait en abondance à la suite de l'injection de fortes doses de 914*. Pomaret (thèse de Paris 1920, considère même la sécrétion biliaire, comme une des voies principales d'élimination des arsenicaux organiques. D'autre part, l'hectine, quoique administrée par voie intramusculaire, n'a jamais provoqué, que nous sachions, l'apparition d'ictère, alors que Balzer en a constaté, mais en nombre insignifiant, depuis 1911, qu'il pratique les piqûres intramusculaires, ou sous-cutanées, d'arsenicaux organiques.

Ainsi, selon la VOIE D'INTRODUCTION, le même produit est moins ictérogène par voie sous-cutanée ou intra-musculaire, plus ictérogène par voie *intra-veineuse*, d'absorption massive ; enfin, par la *voie sous-cutanée* ou *intra-musculaire*, le produit le plus actif et le plus toxique (le novarsenobenzol en l'espèce) est plus susceptible de provoquer un ictère thérapeutique que le produit d'activité moindre (Hectine).

Ceci nous amène à étudier la question des doses.

En effet, les ictères parathérapeutiques ne surviennent qu'à la suite de quelques injections d'un petit taux global d'arsenicaux organiques, au début d'un traitement initial ou d'une reprise de traitement. Ainsi, une nouvelle conclusion s'ajoute aux précédentes : *les petites doses d'arsenicaux organiques actifs, ne guérissant pas aussi rapidement que les fortes doses les lésions locales, sont, de par ce fait, plus susceptibles de provoquer l'ictère parathérapeutique en s'ajoutant, localement, et d'une façon prolongée à l'action de l'agent microbien.*

Dernièrement encore, avec le nouvel anti-syphilitique, le silbersalvarsan, sur la posologie duquel on n'est pas encore fixé et qu'on administre plutôt timidement, des auteurs, entre autres Dreyfus, ont signalé une recrudescence des cas de neurorécidives et d'ictères thérapeutiques.

Cela nous explique encore pourquoi certains auteurs, comme Milian, Vernes, Jeanselme, et d'autres qui emploient hardiment la médication anti-syphilitique, possèdent, comme nous l'avons vu, un très faible pourcentage d'ictères thérapeutiques.

Cela nous explique enfin pourquoi, on peut constater de temps en temps, des sortes d'épidémies d'ictères parathérapeutiques : certains auteurs, impressionnés par les comptes rendus d'accidents survenus à la suite d'injections arsenicales, reviennent, avec prudence, aux toutes petites doses et voient les cas d'ictères apparaître en série.

La considération « du terrain » est encore féconde en leçons d'une grande importance pratique. Un syphilitique est un sujet dont l'organisme devient, en plus d'un point, vulnérable : l'atteinte du foie se manifeste par l'ictère, mais à côté de cette extériorisation flagrante, il peut exister toute une série d'atteintes profondes, viscérales, plus ou moins silencieuses. M. Roger a, déjà, autrefois attiré l'attention sur l'atteinte des glandes endocrines au cours des maladies infectieuses. Les surrénales, les thyroïdes (Léopold Lévy, Lortat-Jacob, Merklen, Devaux et Desmoulière) peuvent être atteintes par la syphilis et la médication spécifique.

Enfin, et surtout, le rein peut aussi bien, et en même temps que le foie, être atteint par la syphilis, la médication antisyphi-

litique ou les deux à la fois, et manifester sa souffrance par des symptômes d'insuffisance sur lesquels Sicard, Nicaud, Massia Gaté, d'autres encore, ont justement insisté. Lynch et Hoge ont rapporté des cas d'ictère consécutif au traitement syphilitique *mixte* : chez les uns, il y avait concomitance d'albumine avec cylindrurie, chez d'autres, à l'autopsie, une néphrite aiguë hémorragique analogue à celle des cas de Yeale et Fenwick.

Sicard a insisté sur l'azotémie révélatrice d'un début d'intoxication arsenicale, et Nicaud sur l'accumulation arsenicale et l'insuffisance rénale tardive. Ces cas d'ictère tardif nous amènent à envisager la deuxième grande classe des ictères thérapeutiques : les ictères métathérapeutiques :

Nous avons vu qu'ils surviennent tardivement, huit ou dix semaines après la dernière injection de novarsenobenzol. Dans ces cas aussi, le spirochète est certainement en cause ; les ictères surviennent en même temps qu'une reprise de l'infection syphilitique : accidents syphilitiques manifestes ou simplement reprise silencieuse décelée par une réaction de Wassermann qui, de négative qu'elle était, redevient progressivement positive, ainsi que des examens de sang faits en série, nous en donnent la preuve (courbe graduellement ascensionnelle H 7 1/2, H 6, H 5, etc.). Cela prouve en même temps que le traitement, quoique fait à l'aide d'agents thérapeutiques actifs, n'a pas été suffisant : il n'a fait que blanchir le malade. Ces ictères, enfin, guérissent par le traitement anti-syphilitique arsenical : le novarsenobenzol serait donc, comme Milian le disait tout récemment, « un singulier poison qui laisserait les malades guérir pendant qu'on l'administre et qui les fait mourir quand on en a cessé l'administration pendant plusieurs semaines ».

L'action du tréponème est donc suffisamment manifeste ; mais il ne faut justement point oublier que, dans ces cas, surtout dans les cas d'ictères graves métathérapeutiques, on a toujours constaté à l'autopsie, à côté de l'atrophie jaune aiguë du foie, des néphrites épithéliales concomitantes (tout récemment encore, dans un cas de Policard et Pinard). Ainsi, le traitement anti-syphilitique, administré durant quelque temps, surtout le traitement mixte, arrive à adultérer, non seulement les cellules hépatiques, mais aussi le rein et peut-être d'autres glandes.

La syphilis, rendue silencieuse pendant quelque temps par un traitement insuffisant « regimbe » : c'est un des phénomènes que Vernes a étudié dans sa thèse et récemment, dans son *Atlas de syphilimétrie* ; cette reprise se fait au bout de deux à trois mois et même jusqu'à huit mois après la fin d'une série d'arsenicaux organiques. Si, à cette reprise, le foie se trouve en état de moindre résistance, justement à cause de la fatigue, à lui imposée par un traitement antérieur toxique, il sera facilement la proie de l'infection syphilitique en reviviscence ; ces conditions seront encore plus facilement réalisées si le foie était déjà antérieurement atteint par le virus syphilitique. En effet, à l'action antérieure, nocive, du traitement antisypilitique, s'ajouterait celle du tréponème et ce foie serait encore plus apte, au moment d'une reprise générale de la syphilis, de devenir le siège de manifestations morbides intenses.

Nous sommes ainsi amenés à considérer les ictères métathérapeutiques comme des localisations syphilitiques nouvelles ou des hépato-récidives, dues à la préparation antérieure du terrain par un traitement toxique hépatotrope.

Que l'infection syphilitique trouve, en même temps, d'autres organes atteints que l'organisme ne puisse, par conséquent, se défendre que fort mal contre cette nouvelle atteinte et le syndrome d'ictère grave métathérapeutique sera réalisé.

Ce sont des cas analogues qui ont fait dire à Nicaud que ces ictères tardifs étaient dus uniquement à une insuffisance rénale. Nous croyons qu'à côté de cette insuffisance, on doit considérer le fléchissement de nombre d'autres organes qui, avec l'atteinte du foie, détermine l'apparition de l'ictère grave.

Que la cellule hépatique soit, au contraire, peu adultérée primitivement, que le restant de l'organisme se trouve atteint au minimum dans ses fonctions essentielles d'assimilation, d'élimination et de nutrition, et nous assisterons à la disparition rapide d'un ictère peu grave, et à la victoire générale de l'organisme, surtout si nous l'y aidons par un traitement syphilitique bien conduit. D'ailleurs, le rôle de l'agent microbien peut, dans certaines circonstances, toutes particulières, être joué par d'autres facteurs, lorsque le terrain est déjà préparé par un traitement antérieur. Ce fut le cas d'une jeune femme enceinte,

traitée à l'Hôtel-Dieu dès la période secondaire par une série très serrée de novarsenobenzol (de septembre à novembre 1919 : dose totale 9 gr., dose maximale 0 gr. 90 et répétée six fois) qui accoucha à Baudelocque en mars 1920 et présenta à quelques jours de là de l'ictère. Cette femme resta négative de novembre 1919 à décembre 1920, à de multiples réactions de Wassermann et de Hecht, faites tant par nous qu'à Baudelocque ; son enfant nous donna aussi une réaction de Wassermann et une réaction de Hecht négatives. Là, encore, le foie déjà fatigué par un traitement intensif, aurait fléchi après l'effort qu'il dut soutenir à la période finale de la gestation et au moment de l'accouchement.

Nous en étions là de nos considérations sur les ictères para et métathérapeutiques, lorsque M. Widal publia avec MM. Abrami et Iancovesco, dans *la Presse médicale* du 11 décembre 1920, ses recherches sur l'hémoclasie digestive dans l'étude de l'insuffisance hépatique.

D'après ces auteurs, cette nouvelle épreuve d'exploration fonctionnelle du foie « repose sur deux faits de physiologie :

1<sup>o</sup> A l'état normal, pendant la digestion d'un repas d'albumine, des substances protéiques, incomplètement désintégrées, traversent la muqueuse intestinale et pénètrent dans la veine porte ;

2<sup>o</sup> Le foie, que traverse le sang de la veine porte, exerce sur certaines au moins de ces substances, une action d'arrêt (protéopexie) ; il s'oppose à leur pénétration dans la circulation générale où, par suite de leur hétérogénéité, elles provoqueraient infailliblement l'apparition d'une crise hémoclasique...

Lorsque le foie est altéré, il devient incapable de s'opposer au passage, dans la circulation générale, des protéides incomplètement désintégrés, qui lui viennent de l'intestin, et ce passage se traduit immédiatement par une crise hémoclasique...

« Lorsque le foie est altéré, il devient incapable de s'opposer au passage, dans la circulation générale, des protéides incomplètement désintégrés, qui lui viennent de l'intestin, et ce passage se traduit immédiatement par une crise hémoclasique. »

MM. Widal, Abrami et Iancovesco, ont recherché l'hémoclasie digestive chez des syphilitiques en traitement, susceptibles d'avoir un foie en hypo-fonctionnement.

Voyons d'abord les faits qu'ils ont pu constater chez ces malades.

« Voici tout d'abord, quelques exemples qui permettent de se rendre compte de la *précocité* avec laquelle débute l'insuffisance hépatique au cours du traitement novarsenical.

Une malade, atteinte d'aortite chronique syphilitique, reçoit 0 gr. 30 de novarsenobenzol en injection intraveineuse. Avant l'injection, l'épreuve de l'hémoclasie digestive est négative; elle reste négative le lendemain; le surlendemain elle devient positive.

Un autre malade, tabétique, reçoit 0 gr. 20 de novarsenobenzol, en deux fois, à trois jours d'intervalle. Négative avant le début du traitement, l'épreuve de l'hémoclasie digestive se montre positive trois jours après la dernière injection. Un homme, tabétique également, reçoit 0 gr. 20 de novarsenobenzol en une fois; trois jours plus tard l'insuffisance protéopexique apparaît, en même temps qu'une urobilinurie légère. Enfin, chez un hémiplegique spécifique, une première injection de 0 gr. 10, ne produit aucun trouble hépatique décelable; pendant les quatre jours consécutifs, l'épreuve de l'hémoclasie digestive reste négative. On refait alors une seconde injection de 0 gr. 10, et dès le lendemain, l'épreuve devient positive. »

L'épreuve de l'hémoclasie digestive *reste positive*, d'après ces auteurs, *d'une façon variable*, « suivant les doses de médicament injectées. A la suite d'une injection unique de 0 gr. 30, l'épreuve de l'hémoclasie digestive est restée positive chez un de nos malades pendant treize jours. Par contre, chez les malades soumis à une cure thérapeutique tant soit peu intense ou prolongée » on peut déceler une hémoclasie digestive positive, plusieurs mois après la cessation du traitement : « dans les 4 cas d'ictère que nous avons récemment observés et où l'épreuve de l'hémoclasie digestive était fortement positive, l'ictère était survenu respectivement dix-sept jours, vingt-cinq, trente-deux et quarante-cinq jours, après la fin des injections... Nous l'avons trouvée positive dix-huit et vingt-trois jours après la cessation du traitement chez deux sujets atteints de néphrite syphilitique à forme albuminurique. Elle faisait défaut chez un dysentérique deux mois après la fin d'une cure de 5 gr. 50 ;

chez un tabétique, trois mois et demi après la fin d'une cure de 3 gr. 20. Par contre, nous l'avons trouvée, dans un cas, fortement positive, quatre mois après la cessation d'un traitement particulièrement intensif; il s'agissait d'un syphilitique ancien, chez lequel, depuis plusieurs mois, était survenu un état de fatigue et de dépression accentuées, en même temps qu'un amaigrissement de 9 kilos et des troubles digestifs. Ayant appris que ce malade avait reçu 11 gr. 75 de novarsenobenzol en 16 injections, dont la dernière remontait à quatre mois, nous avons pensé qu'il pouvait être atteint d'hépatisme arsenical. Malgré l'absence de tout signe objectif, l'épreuve de l'hémoclasie digestive se montra très nettement positive; les urines ne renfermaient que de l'urobiline; la réaction de Hay faisait défaut ».

Voilà, simplement cités, les faits constatés par les auteurs. Que prouvent-ils? Si cette nouvelle méthode d'exploration fonctionnelle du foie est consacrée par le temps, elle nous aura fourni certains arguments expérimentaux d'une grande valeur: Nous constatons d'abord qu'elle décèle l'atteinte parfois silencieuse de la cellule hépatique, au cours ou à la suite d'un traitement novarsenical institué *chez un syphilitique*.

Que ces épreuves, toujours recherchées chez des syphilitiques, ont été toujours positives, sauf dans un seul cas de tabes (et l'on sait avec quelle fréquence, à cette époque tardive de la maladie, la syphilis générale est éteinte); que, d'autre part, cette épreuve a donné un résultat négatif chez un dysentérique non syphilitique, ayant reçu 5 gr. 50 de novarsenic, deux mois après la fin de cette cure, époque cependant où les ictères metatherapeutiques apparaissent avec le plus de fréquence. En outre MM. Widal, Abrami et Lancovesco ont trouvé une hémoclasie positive au cours de nombre d'autres maladies infectieuses (scarlatine, typhoïde, pneumonie, etc.). Enfin chez trois sujets sains, non syphilitiques ayant une protéopexie normale, nous n'avons pu constater aucune hémoclasie digestive, quatre jours après l'injection de 0 gr. 20 à deux reprises de novarsenobenzol. Nous sommes donc, croyons-nous, en droit de conclure que l'arsenical organique à petites doses, et au début de son administration, ne fait qu'associer son action toxique à celle de l'agent infectieux. Enfin, cette intéressante épreuve

décèle, en même temps, expérimentalement l'atteinte hépatique silencieuse métathérapeutique (médicamenteuse et souvent aussi associée) que nous faisons déjà, avant l'apparition de l'article du professeur Widal, entrer en cause dans la détermination d'un *locus minor resistentiæ* hépatique, proie facile d'une syphilis renaissante.

## D) THÉRAPEUTIQUE DES ICTÈRES SURVENUS AU COURS DE LA SYPHILIS

Les résultats d'observations cliniques, anatomo-pathologiques et expérimentales que nous venons de passer en revue, devront nous servir, jusqu'à une certaine mesure, de règle dans la conduite du traitement lorsque nous nous trouverons en face d'un ictère évoluant chez un syphilitique.

*Avant d'instituer tout traitement anti-syphilitique*, on devra systématiquement, examiner à côté de l'état du cœur, et du système nerveux, celui du foie, du rein et de la rate (souvent augmentée de volume; l'épreuve de l'hémoclasie pourra être utile grâce à sa simplicité).

*A l'apparition d'un ictère instituer un régime alimentaire approprié*. Nous n'insisterons pas sur sa composition, ni sur l'utilité d'une pareille pratique, mais nous croyons qu'on devra tempérer la rigueur du régime lacté absolu, sans cependant administrer d'emblée à ces malades les « viandes chargées de sang; beefsteacks, rôtis, etc. », que conseille Chevallier à cause justement des troubles que vient de nous révéler l'épreuve de l'hémoclasie digestive à la suite de l'ingestion des albuminoïdes.

Enfin la question de l'*opportunité d'un traitement antisypilitique* se posera toujours. Rappelons d'abord qu'il faut, en règle générale, exercer une *surveillance étroite des produits arsenicaux* et rejeter toute une série contenant un produit nocif (lots toxiques).

Examinons maintenant les différents cas d'ictères qui pourront se présenter à nous. Lorsqu'il s'agira d'un *ictère syphili-*

tique en dehors de tout traitement) le traitement spécifique sera indiscutablement à prescrire.

Fournier avait insisté sur la nécessité de ce traitement et en avait déjà indiqué la posologie : « l'essentiel est, que d'une façon ou d'une autre, le mercure soit administré à bonne dose, à dose proportionnée au grave danger qui menace. Les doses timides n'aboutissent, que par expérience, qu'à laisser mourir le malade... Le salut du malade est souvent au prix d'une intervention intensive du traitement spécifique. » On ne saurait, actuellement, donner un meilleur conseil thérapeutique. Il faut, croyons-nous, éviter les petites doses espacées qui, non seulement, ne guérissent pas un ictère syphilitique, mais en favorisent souvent l'apparition. Il faudra, avec prudence, se tenir sur la dose maxima que l'on pourra administrer au malade dont on surveillera d'autre part l'état du foie et des reins. Et comme certains auteurs ont pensé que la voie gastro-intestinale amenait le spécifique plus rapidement au foie, on pourra tenter, concomitamment, au traitement intensif intra-veineux, l'administration *per os*, par exemple de calomel qui rentre, d'ailleurs, dans le traitement classique des ictères. Ce traitement mixte aura aussi l'avantage de lutter contre la différence possible des races de tréponèmes. Cependant, en règle générale, nous croyons qu'il faut se méfier d'un traitement mixte : la statistique que David établit dans le service du professeur Jeanselme, indique un pourcentage d'ictère beaucoup plus élevé à la suite de traitements mixtes. On devra, enfin, se rappeler, dans le cas d'injections intra-veineuses, le principe de pathologie générale établi par notre maître, le professeur Roger : à savoir que la toxicité d'une substance diminue avec l'augmentation de la dilution et l'augmentation du temps d'écoulement dans les veines.

*Les ictères nettement toxiques* (dont nous avons rapporté des exemples typiques au cours de ce travail) survenant à la suite d'un traitement très intensif et trop prolongé, seront justiciables de repos et d'un régime approprié. Dans ces cas, la suspension de tout traitement anti-syphilitique s'impose incontestablement (de même que lorsqu'on se trouve en présence d'un érythème tardif arsenical).

Par contre, la médication antisypilitique énergique, persévérante, viendra rapidement à bout des *ictères parathérapeutiques*, survenant au cours d'un traitement insuffisant, irrégulier, à petites doses, au cours de certaines syphilis dites irréductibles qui, selon Leredde, ne sont souvent que des « syphilis traitées d'une manière insuffisante et à doses trop faibles ».

Enfin, les *ictères métathérapeutiques* survenant lors d'une reprise syphilitique (réaction de Wassermann redevenant positive, réapparition d'accidents syphilitiques) seront, naturellement, justiciables d'un traitement antisypilitique. Il faudra bien entendu posséder, pour instituer ce traitement des garanties fonctionnelles suffisantes du foie et des reins, et faire le départ des *ictères non spécifiques* survenant chez des syphilitiques d'avec les ictères syphilitiques ou thérapeutiques. L'observation clinique, la réaction de Wassermann (par exemple dans la lithiase biliaire) faciliteront le diagnostic différentiel.

Nous venons d'indiquer les grandes lignes du traitement qu'il nous semble le plus utile d'instituer aux ictériques syphilitiques d'après les données théoriques, cliniques et expérimentales.

Il est bien entendu que le tact clinique et thérapeutique du médecin compléteront ces données générales et guideront la médication dans chaque cas particulier.

---

## CONCLUSIONS

---

Nous pouvons conclure de ce qui précède, à l'existence :

1° D'UN ICTÈRE PUREMENT SYPHILITIQUE (chez des sujets non soignés);

2° D'UN ICTÈRE PUREMENT TOXIQUE (lots toxiques, longues séries intensives, injections novarsenicales chez des sujets non syphilitiques, etc.);

3° D'ICTÈRES PARA ET MÉTATHÉRAPEUTIQUES;

a) *L'ictère parathérapeutique* étant dû généralement à l'action des arsenicaux sur des cellules hépatiques déjà « sensibilisées » par la syphilis;

β) *L'ictère métathérapeutique*, survenant à la suite d'un traitement arsenical, creant seul, ou concomitamment à la syphilis, un point de moindre résistance hépatique, sur lequel se localisera la syphilis à sa reprise;

4° AU POINT DE VUE THÉRAPEUTIQUE, les ictères purement syphilitiques et les ictères para et métathérapeutiques, sont justiciables d'un traitement antisypilitique actif, contre-indiqué en cas d'ictère nettement toxique, où le repos, le régime alimentaire, aideront à la désintoxication de l'organisme.

## D) LA RÉACTION DE WASSERMANN AU COURS DES ICTÈRES

Nous avons, au cours de ce travail, fait souvent appel aux résultats fournis par la réaction de Wassermann. Avons-nous eu toujours raison d'accorder à cette réaction un crédit que beaucoup lui refusent ? N'est-il pas encore de notion courante que les ictères, en général, en faussent les résultats ?

C'est pour vérifier la fidélité de cette réaction que nous en avons entrepris, depuis près de trois ans, l'étude, en rapport avec les ictères.

Ainsi, avons-nous recherché systématiquement la réaction de Wassermann chez tous les malades soignés depuis le 6 mai 1919 dans le service du professeur Roger et présentant le syndrome ictère (sans aucun signe qui puisse faire penser à la syphilis).

Nous avons pu ainsi rassembler :

En 1919, 8 cas d'ictère dit catarrhal et 4 cas de cirrhose de Laënnec.

En 1920, 10 cas d'ictère dit catarrhal, 3 cas de cirrhose de Laënnec et un cas d'ictère grave (spirochétose ictéro-hémorragique).

Tous ces cas nous ont donné une réaction de Wassermann complètement négative. On peut ajouter à cette statistique, les réactions que nous avons pratiquées aux malades du dehors venant nous consulter, et présentant le syndrome ictère, soit : 2 cas d'ictère catarrhal dont l'un chez un hérédo-syphilitique, plus un ictère franc chez un malade de soixante-dix ans atteint de cancer de l'estomac avec noyaux secondaires hépatiques facilement décelables par la palpation.

Avec ces malades aussi, la réaction de Wassermann a été toujours négative.

Ainsi, sur un total de 29 cas d'affections hépatiques non syphilitiques, avec ictère, la réaction de Wassermann a été toujours fidèlement négative.

MM. J. Castaigne et H. Paillard ont établi une statistique analogue que nous ne pouvons nous empêcher de reproduire : « *Sur dix-huit cas d'ictère chronique par obstruction calculieuse*, douze fois la réaction a été négative, quatre fois la réaction a été faiblement positive, deux fois franchement positive. Ces deux derniers cas concernaient des malades qui avaient eu la syphilis et s'étaient mal soignés ; sur les quatre malades présentant une réaction faible, trois avaient eu une syphilis acquise, soignée énergiquement ; le quatrième était fils de syphilitique et il s'agissait, dans son cas, de syphilis héréditaire.

*Sur douze cas d'ictère chronique par rétention d'origine cancéreuse*, la réaction a été négative sept fois ; parmi les cinq malades dont le résultat fut positif, il y avait une syphilis évidente dans deux cas : pour les trois autres faits, la réaction était faible et nous l'avons mise sur le compte de la syphilis héréditaire sans que, d'ailleurs, nous ayons pu en faire la preuve formelle.

*Sur quatre cas d'ictère chronique par rétention d'origine syphilitique*, la réaction a été franchement positive dans tous les cas ; il s'agit de malades que nous avons pu suivre, qui étaient des syphilitiques avérés ; trois d'entre eux ont guéri par le traitement spécifique ; le quatrième a succombé à son affection : nous avons pu faire son autopsie et nous avons constaté un foie ficelé scléro-gommeux, tout à fait typique.

*Sur six cas d'ictère chronique hémolytique*, nous avons eu quatre fois une réaction positive et chez ces quatre malades, le traitement spécifique a agi favorablement.

Comme les constatations cliniques, la réaction de Bordet-Wassermann apporte, d'ailleurs, simplement, la notion de syphilis, sans indiquer la relation causale. »

Nous nous croyons donc en droit de considérer l'atteinte hépatique, à elle seule, en dehors de la syphilis, incapable de troubler le sens de la réaction de Wassermann (1).

1. D'ailleurs la croyance de la possibilité de résultats positifs au cours d'autres affections que la syphilis se restreint de plus en plus : M. Milian avec Girauld a recherché cette réaction chez cinq scarlatineux et ne l'a trouvée positive que chez un seul : or ce sujet présentait des stigmates hérédosyphilitiques. « Nous n'avons pas rencontré, disent MM. Nobécourt et Bonnet, de réactions de Wassermann positives en dehors de la

La réaction de Wassermann, ainsi considérée, a pu fournir des indications utiles à nombre d'auteurs, au cours d'affections du foie. Ballaud, dans sa thèse (Paris, 1912) cite quelques exemples de cirrhose atrophique avec réaction de Wassermann positive et ascite, guéri par un traitement au biiodure de mercure. De même MM. Maurice Letulle et André Bergeron ont observé 7 réactions de Wassermann positives sur 18 cirrhoses avec ascite. « Parmi ceux-ci, un seul avait une cirrhose de Laënnec ; il niait la syphilis. Les 6 autres avaient une cirrhose hypertrophique » (Noël Fiessinger). Muller, Esmein et Parvu ont pu, grâce à la réaction de Wassermann, déceler des syphilis ignorées, les traiter et modifier ainsi heureusement le pronostic sombre de certaines cirrhoses avec ascite.

Enfin, la réaction de Wassermann a pu aider à l'établissement de diagnostics différentiels entre les gommès syphilitiques du foie et un cancer hépatique possible (Milian). Nous avons encore présent à l'esprit le cas d'un malade à syphilis ignorée que nous avons vu après une laparotomie, restée exploratrice (pour « cancer du foie ») et qui, après une réaction de Wassermann positive, bénéficia considérablement d'un traitement anti-syphilitique).

Ainsi, aux statistiques qui paraissent conclure à la non fidélité de la réaction de Wassermann (donnant de faux résultats positifs), la clinique et la thérapeutique viennent donner un démenti et prouver combien il est fréquent de méconnaître l'étiologie syphilitique ou la coexistence de la syphilis au cours des affections du foie. (On est ainsi amené indirectement à conclure au rôle considérable joué par la syphilis dans la production des hépatites chroniques).

Cependant, il est un fait que nous ne pouvons pas nier et qui a été constaté par maint auteur : le trouble apporté *dans le*

syphilis. Cependant, nous l'avons recherché chez un certain nombre de fébricitants atteints de grippe, de pneumonie, de rougeole, de scarlatine (5 en cours d'évolution, 3 à la période de convalescence), de paludisme (2 cas), d'encéphalite léthargique (2 femmes), d'encéphalite léthargique probable (2 nourrissons). Pour ces encéphalites, les réactions de Wassermann ont été recherchées à plusieurs reprises, avec le sérum sanguin et le liquide céphalo-rachidien. » Bordet considère aussi comme inexacte l'affirmation que le sérum des scarlatineux possède souvent (en dehors de la syphilis) des propriétés analogues à celles du sérum syphilitique.

*temps* de la réaction (non dans le sens) par certains sérums d'ictériques. Ainsi certains de ces sérums nous ont donné une réaction très retardée : au lieu que l'hémolyse ait lieu en vingt minutes, temps que nous lui avons assigné au cours du réglage de la réaction, elle ne devint complète qu'au bout de trois quarts d'heure, une heure, voire une heure et demie.

Avec d'autres auteurs (Bordet, etc.), nous avons pensé que les sels biliaires, anormalement contenus dans le sérum des ictériques, pourraient être la cause de ce retard dans l'hémolyse et c'est dans le but d'éclaircir cette question que nous avons pratiqué les épreuves ci-contre (réaction de Wassermann avec un sérum humain négatif ou le sérum physiologique, additionnés de sels biliaires).

## Essais avec les sels biliaires

### A. — GLYCOCHOLATE DE SOUDE

|                          |                       |     |                         |     |                  |     |
|--------------------------|-----------------------|-----|-------------------------|-----|------------------|-----|
| Antigène.....            | o                     | III | o                       | III | o                | III |
| Sérum sanguin.....       | II                    | II  | II                      | II  | o                | o   |
| Complément .....         | I                     | I   | I                       | I   | I                | I   |
| Sol. de glycocholate.... | o                     | o   | XIV                     | XIV | XIV              | XIV |
| Eau chlorurée.....       | XVII                  | XIV | III                     | O   | V                | II  |
| Globules (suspens).....  | I                     | I   | I                       | I   | I                | I   |
| Antimouton .....         | I                     | I   | I                       | I   | I                | I   |
| Tubes n°.....            | 1                     | 2   | 3                       | 4   | 5                | 6   |
|                          | Réaction<br>ordinaire |     | R. du glyco-<br>cholate |     | Témoin<br>glyco. |     |

Les tubes 1 et 2 hémolysent dans le temps prévu.

Le tube 6 hémolyse un peu plus tard.

Le tube 5 (complément + glycoch.) hémolyse quelques minutes après le tube 6.

(Pendant tout ce temps, pas d'hémolyse dans les tubes 3 et 4).

*Il semble donc que le mélange sérum + glycocholate, soit anti-hémolytique (le mélange eau chlorurée + glycocholate = tubes 5 et 6, ne présentant aucune modification appréciable à l'hémolyse).*

B. — TAUROCHOLATE DE SOUDE

|                     |                    |    |                      |      |               |                 |       |
|---------------------|--------------------|----|----------------------|------|---------------|-----------------|-------|
| Antigène.....       | 0                  | II | 0                    | II   | 0             | II              | 0     |
| Sérum sanguin....   | II                 | II | II                   | II   | 0             | 0               | 0     |
| Complément.....     | I                  | I  | I                    | I    | I             | I               | 0     |
| Sol. de taurochol.. | 0                  | 0  | II                   | II   | II            | II              | II    |
| Eau chlorurée.....  | XVII               | XV | XV                   | XIII | XVII          | XVII            | XVIII |
| Globules rouges...  | I                  | I  | I                    | I    | I             | I               | I     |
| Antimouton.....     | I                  | I  | I                    | I    | I             | I               | I     |
| Tubes, n°. ....     | 1                  | 2  | 3                    | 4    | 5             | 6               | 7     |
|                     | Réaction ordinaire |    | R. du tauro-cholate* |      | Témoin tauro. | Témoin tauroch. |       |

Sol. à un centigramme de taurocholate pour cent centimètres cubes d'eau physiologique =  $\left(\frac{1}{10.000}\right)$  la plus forte teneur des sérums ictériques des sels biliaires.

Pas de modifications sensibles au temps d'hémolyse par l'addition de la solution de taurocholate de soude. Cependant, une autre série avec une solution à un pour cent, nous a donné des résultats positifs dans tous les tubes ajoutés de cette solution.

\* Cette série à doses croissantes de taurocholate.

Les sels biliaires sont donc certainement anti-hémolytiques.

Nous ne pouvons pas conclure, d'après le résultat de ces recherches, à l'action certaine des sels biliaires sur le retard apporté dans l'hémolyse, car il nous a fallu des doses de taurocholate et de glycocholate de soude de beaucoup supérieures à celles que contiennent les sérums des ictériques, les plus riches en sels biliaires, pour obtenir une réaction positive. Il se peut, cependant, que l'association de ces sels avec d'autres troubles humoraux, tant physiques que chimiques, soit la cause du retard que l'on constate quelquefois dans l'hémolyse lorsqu'on pratique la réaction de Wassermann chez les ictériques.

Il est intéressant de rapprocher des troubles humoraux des sérums ictériques, ceux des sérums lactescents (de certains brightiques par exemple ; cette lactescence, serait due, d'après M. Chauffard à la cholestérine). Ces sérums, comme ceux que nous venons d'étudier, ne donnent pas de fausses réactions de Wassermann positives, lorsque ces réactions sont bien réglées ; ils ne donnent que des retards dans l'hémolyse. Nous avons, maintes fois, constaté ces retards et Joltrain (*Nouvelles métho-*

*des de séro-diagnostic*), p. 79 (Maloine) les explique par une diminution du pouvoir sensibilisateur antimouton du sérum examiné. Il est bien entendu que cette diminution ou cette absence de sensibilisatrice antimouton, n'aurait d'importance que dans les réactions dérivées de celle de Wassermann (Hecht, Levaditi, Joltrain, etc.), dans lesquelles le sérum humain fournit, en même temps que l'alexine, la sensibilisatrice antimouton.

Nous croyons aussi devoir attirer l'attention sur ce fait que, dans nos épreuves avec le glycocholate de soude, nous avons pu obtenir des résultats positifs avec un mélange de glycocholate de soude et de sérum humain, alors que la même quantité de ce même sel nous donna des résultats négatifs, mélangé à du sérum physiologique. Ce fait corrobore notre thèse : la question de l'état physico-chimique des sérums a une importance capitale et l'association des sels biliaires aux troubles humoraux, tant physiques que chimiques, du sang doit, très probablement, être cause de la perturbation apportée dans le temps de la réaction de Wassermann chez les ictériques (1). Un mot enfin sur le reproche qu'on fait à la réaction du Wassermann de ne pas être une « réaction spécifique ». Ce reproche ne diminue en rien la valeur d'une réaction qui a rendu de réels services, tant dans la pratique journalière que dans la solution de nombre de problèmes pathogéniques (para-syphilis, etc.). Nous dirons même plus : si plus tard on parvient à préparer un antigène spécifique, syphilitique, fixant le complément en présence de sensibilisatrice spécifique, que le sérum des syphilitiques contient très probablement, la réaction de Wassermann continuera, quand même, à nous rendre service, car le « trouble dans l'équilibre colloïdal des albumines du plasma » (Bordet) qui explique, dans l'état actuel de nos connaissances, le mécanisme de la séro-réaction syphilitique, semble résulter, non d'un effort d'immunisation mais au contraire, « d'une altération imprimée par la maladie à la composition du plasma et, être, en conséquence, l'expression non d'une défense, mais d'une lésion » : La

1. Rappelons à ce propos l'intéressante étude de notre maître, M. le professeur Roger sur « le pouvoir réducteur des tissus »

réaction de Wassermann redevenue négative grâce au traitement, nous indiquera, bien avant la réaction spécifique, le moment où les lésions syphilitiques se seront éteintes, souvent même le début d'une guérison définitive, alors que longtemps encore, la réaction spécifique syphilitique d'immunité, restera positive.

---

## CONCLUSIONS

---

La réaction de Wassermann est toujours *négative* dans les ictères non syphilitiques (sauf lorsque ces ictères surviennent chez des syphilitiques en évolution). Elle est négative dans les ictères dits catarrhaux, survenant chez d'anciens syphilitiques guéris, ainsi que chez tout autre ictérique indemne de syphilis.

Elle est au contraire *positive* dans tous les cas d'ictère syphilitique (1). Ce fut le mérite de M. Milian d'attirer l'attention sur ces ictères ; depuis qu'on les connaît mieux on les constate plus fréquemment qu'autrefois et avec des réactions toujours positives. Ce sont, très probablement, ces cas d'ictères syphilitiques qui, autrefois, survenant chez des gens qui taisaient, ignoraient ou niaient leur syphilis, ou même chez des syphilitiques traités, mais dont les médecins ignoraient l'importance de l'étiologie spécifique de ces ictères, ce sont ces cas, qui, donnant des résultats positifs, ont pu faire croire, il y a quelques années, que l'ictère était une cause de perturbation dans le sens de la réaction de Wassermann.

Il découle de ces résultats expérimentaux, des conclusions d'ordre pratique que l'on peut résumer ainsi :

1<sup>o</sup> Pratiquer la réaction de Wassermann, puisqu'elle est, dans les ictères, toujours fidèle, toutes les fois qu'on se trouve devant un ictère à étiologie tant soit peu obscure. Dans les ictères métathérapeutiques, une réaction positive sera une preuve de

1. Il est bien entendu qu'elle sera négative dans les ictères syphilitiques primaires de Milian (« elle ne devient positive qu'à la date normale où elle le devient dans le chancre ») et qu'elle pourra être négative au début d'un ictère métathérapeutique. Dans ce cas elle redeviendra vite positive, si un traitement antisypilitique n'intervient pas.

plus de la reprise de la syphilis, et un argument important en faveur de la reprise du traitement ;

2° Se garder d'attribuer à la syphilis un ictère d'origine non spécifique, survenant chez un syphilitique avec réaction de Wassermann positive ;

3° Dans tout cas d'ictère syphilitique, instituer un traitement selon la méthode que nous avons exposée plus haut.

Le président de la thèse  
**ROGER**

Le Doyen de la Faculté  
**ROGER**

Vu et permis d'imprimer,  
le Recteur de l'Académie de Paris  
**P. APPELL**

## BIBLIOGRAPHIE

---

- BERNARD (Léon). — Société médicale des Hôpitaux, 4 novembre 1904.
- BERTIN. — *Traité de la maladie vénérienne des nouveaux-nés*. Paris, 1810.
- BAUM (Julius). — Berl. Med. Woch., 1910, n° 47.
- BLACHEZ. — *De l'ictère grave*. Th. agr. Paris, 1860.
- BLECHMANN (G.). — *Les ictères syphilitiques de l'enfance* (Le Journal médical français, février 1920).
- BORDET. — *Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses*. Masson, 1920.
- BRÉVILLET. — In *La Thérapeutique en 1920* (P. Carnot et F. RATHERY) in Paris médical, n° 45, 6 nov. 1920, p. 328.
- BRULÉ. — *Les ictères hémolytiques acquis*. Thèse de Paris, 1910-1911.
- BRULÉ et GARBAN. — In *Foie et Pancréas* (Trait. de Patho. médic. et de Thérapeutique appliquée. Maloine, 1920).
- BURNASCHEW. — *De la destinée du 606 dans l'organisme* (Roussky Vratsh, 1912, p. 1340).
- CANTACUZÈNE. — Presse médicale, 1918, n° 59, p. 541.
- CASTAIGNE (J.). — In thèse de O. Sevin. Paris, 1913-1914. *Le Journal médical français*, t. IX, n° 2, février 1920, p. 45.
- CASTAIGNE (J.) et FIESSINGER (Noël). — *Maladies du foie et des voies biliaires* (Le Livre du Médecin, Poinat, 1918).
- CASTAIGNE (J.) et PAILLARD (H.). — *Les ictères chroniques syphilitiques de l'adulte* (Le Journal médical français, t. IX, n° 2, février 1920).
- CAVINA. — *L'urine après injection intra-veineuse de salvarsan* (Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle, 1917. Anal. Presse médicale, 1918, p. 325).
- CHEVALIER (P.). — *Les ictères syphilitiques précoces* (Le Journal médical français, t. IX, n° 2, février 1920).
- CHEVALIER (P.), PAILLARD (H.). — *L'ictère post-arsenobenzolique des syphilitiques* (Le Journal médical français, t. IX, n° 2, février 1920).

- CARNOT (P.) et RATHERY (F.). — *La Thérapeutique en 1920* (Paris médical, n° 45, p. 334, 6 novembre 1920).
- CHABROL et KHOURY. — *L'ictère des arsenobenzols* (Paris médical, n° 50, 13 décembre 1919).
- DUJARDIN. — *Les ictères toxiques dus au néosalvarsan* (Société Clinique des Hôpitaux de Bruxelles, 10 janv. 1914).
- DURUPT. — *Spécificité de la réaction de Wassermann* (Presse médicale, n° 65, p. 637, septembre 1920).
- EHRLICH. — Congrès de Karlsruhe in Munch. Med. Woch., 1911, n° 47.
- ESCHBACH. — *Rôle du novarsenobenzol dans les ictères chez les syphilitiques*, etc. (Société médicale des Hôpitaux, séance du 19 déc. 1919).
- FERRANNINI (L.). — *La Riforma Médica*, 18 septembre 1902.
- FOURNIER (A.). — *Leçons sur la syphilis chez la femme*. Paris, 1873. — *Traité de la syphilis*. Paris, t. I. Rueff, 1906.
- FOURNIER et JOLTRAIN. — Société médicale des Hôpitaux, p. 487, 21 févr. 1913.
- FRERICHS. — *Traité pratique des maladies du foie*. Paris, 1862.
- GARNIER et REILLY. — *Ictère à spirochètes associé à une syphilis secondaire en évolution* (Société médicale des Hôpitaux, 27 juil. 1917, p. 970-972).
- GARNIER et REILLY. — *Essai de classification des ictères infectieux primitifs* (Presse médicale, n° 83, 13 novembre 1920).
- GAUCHER et GIROUX. — *Annales des maladies vénériennes*, juillet 1909, p. 481, avril 1910, p. 254.
- *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 28 mars 1911.
- GELLÉ. — Société médicale des Hôpitaux, 1<sup>er</sup> décembre 1911.
- GÉRAUDEL (E.). — *Parenchyme hépatique et bourgeon biliaire*, p. 486, etc.
- GIROUSE (Léon). — *Ictères au cours du traitement par l'arsenic* (Bulletin médical, n° 54, 6 décembre 1919).
- GIROUX. — *Les ictères de la syphilis secondaire*, 6 déc. 1911.
- GOUGEROT. — *La syphilis en clientèle*, Maloine, 1920.
- GUBLER. — *Mémoire sur l'ictère qui accompagne quelquefois les éruptions syphilitiques précoces* (Mém. Société de Biologie, 1853).
- GUINGAND et NICOLLE. — *Etudes cliniques sur des hypertrophies de la rate dans la syphilis acquise* (Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie, 1892).
- HAGUENEAU et KUDELSKI. — *Ictères au cours du traitement par les novarsenicaux organiques* (Gazette des Hôpitaux, n° 16, 1920).
- HANOT. — Presse médicale, 30 septembre 1896.
- HERXHEIMER und ALTMANN (K.). — *Ueber eine Reaction* (Deutsch.

- med. Woch., 1911, n° 10 et Arch. für Derm. und. Syph., 1911, Bd. CX. Heft 1 u 2).
- HERXHEIMER und KRAUSE. — *Ueber eine bei Syph. vorkommende Queksilberreaction* (Deut. Med. Woch., 1902, n° 50).
- HIRSCH. — *Zwei Todesfälle nach Salvarsan* (Munch. Med. Woch., 23 juin 1912, p. 1666).
- HOFFMANN (Arno). — Munch. Med. Woch., 15 avril 1911, 18 août 1911, p. 1773.
- HOMOLLE. — *Nouveau Dictionnaire de Médecine et de Chirurgie pratiques*, vol. XXXIV, 1883.
- HUBER (J.). — *Syphilis et ictères par émolysse*. Thèse de Paris, 1913 (Jouve).
- HUNTER. — *Traité de la maladie vénérienne*.
- HUTINEL et NADAL. — *Les réveils de la syphilis héréditaire sous l'influence des infections aiguës, banales ou spécifiques* (Paris Médical, 6 déc. 1919, p. 412).
- JAMIN. — *Le salvarsan et ses accidents*, Thèse de Paris, 1913 (Jouve).
- JEANSELME et BLOCH. — *La réaction de Bordet-Wassermann* (Bulletin Médical, 27 septembre 1919, p. 533-537).
- JEANSELME, VERNES, BERTRAND et BLOCH. — *Des localisations de l'arsenic dans les viscères après injection de 606* (Presse médicale, 22 octobre 1913, p. 857 à 860).
- JOLTRAIN. — *Nouvelles méthodes de séro-diagnostic* (Maloine).
- JOSUÉ. — *Syphilis et Fièvre typhoïde* (Société médicale des Hôpitaux de Paris, 26 juin 1919, 1126).
- KALB (R.). — *Ueber die cutane Reaction der syphilide bei der Behandlung mit arsenobenzol und ihre Deutung* (Berl. Klin. Woch., 2 janvier 1911, p. 10).
- KOHN-ABREST. — *Les nouvelles médications arsenicales et l'expertise toxicologique* (Bulletin de la Société de Médecine légale de France, mars 1918, p. 67 à 78).
- KOHN-ABREST, SICARD et PARAF. — *Fixation et élimination des novarsenobenzols* (Académie des Sciences, 24 janv. 1921).
- KLAUSSNER. — *Ueber Ikterus nach Salvarsan* (Munch. Med. Woch., 14 mai 1911, p. 570-571).
- LACAPÈRE. — *Le traitement de la syphilis par les composés arsenicaux*, p. 81. Masson, 1918.
- *Sur quelques accidents dus à la toxicité de certains échantillons arsenicaux* (Société française de Dermatologie et Syphiliographie, 10 avril 1919, n° 101. Discussion MM. Lévy-Frankel, Pinard, Emery, Leredde, Bovy, Hudelo).
- LAGNEAU. — *Exposé des symptômes de la maladie vénérienne*. Paris, 1818.
- LANGVIN et BRULÉ (M.). — Société médicale des Hôpitaux, 17 novembre 1916.

- LEMIERRE et BRULÉ. — Société médicale des Hôpitaux, 23 décembre 1910.
- LEREDDE. — Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, décembre 1911, février 1912, avril 1912.
- LEREDDE et KUENEMANN. — *Accidents cérébraux après deux injections de salvarsan par réaction de Herxheimer* (Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, 4 avril 1912).
- LERREBOULET (P.). — Thèse de Paris, 1902.
- LÉVY (Léopold). — *Accidents de l'arsenobenzol et instabilité thyroïdienne* (Société médicale des Hôpitaux, 8 octobre 1920).
- LÉVY-BING et DUCREUX. — *Deux cas d'ictère consécutifs aux injections intra-veineuses de salvarsan* (Annales des maladies vénériennes, janvier 1912, p. 40-49).
- LOEB. — Munch. Med. Woch., août 1911.
- LORTAT-JACOB, LAIGNEL-LAVASTINE et THAON. — Société médicale des Hôpitaux de Paris, 20 juillet 1906.
- LYNCH et HOGE. — *Ictères toxiques consécutifs au traitement anti-syphilitique intensif* (The Journal of the American Medical Association, Chicago, n° 22, 22 novembre 1919).
- MARÇAIS. — Thèse de Paris, 1907.
- MASSIA et GATÉ. — *Les accidents cutanés dus aux arsenobenzols* (Le Journal de Médecine de Lyon, t. I, n° 18, 5 octobre 1920).
- MARTIN (Louis) et BARRÉ (Henri). — *Typanosomose et réaction de Herxheimer* (Société Médicale des Hôpitaux, 4 novembre 1910).
- MARTIN et PETTIT. — *La Spirochétose ictéro-hémorragique*. Paris. Masson, 1919.
- MERKLEN (P.), DEVAUX (A.) et DESMOULIÈRE (A.). — *Les asthénies par troubles polyglandulaires d'origine syphilitique* (Presse médicale, 16 février 1921, p. 133).
- MILIAN. — Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, déc. 1910
- *Les intolérants du 606*. Séance du 5 décembre 1912, p. 521.
  - *L'adrénaline antagoniste du salvarsan*, 6 novembre 1913.
  - *Ictère dit arsenical*. Séance du 13 mai 1920.
  - *Chancre mixte secundo-tertiaire*, 8 juillet 1920, p. 251.
  - *L'ictère du salvarsan* (Ann. des maladies vénériennes, 1912, p. 728).
  - Progrès médical, 1909.
  - Paris médical, août 1911.
  - *La réaction de Herxheimer*, n° 50, 15 novembre 1913, p. 537.
  - *Deux cas d'ictères au cours du traitement par le néosalvarsan*, 3 mars 1917, p. 191.
  - *Erythème, rubéole et arsenobenzol*, août 1917, p. 131.
  - *Les morts du 606*, mars 1919.

- *La Dermatologie et la Syphilis en 1920*, n° 10, 6 mars 1920, p. 181.
- *Syphilis. Réaction de Herxheimer, biotropisme microbien*, n° 31, 31 juillet 1920.
- *Ictères syphilitiques primaires*, n° 34, 21 août 1920, p. 141.
- *L'hétérothérapie*, n° 45, 6 novembre 1920.
- *A propos des ictères para-arsénicaux*, n° 2, 8 janvier 1921.
- *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 11 octobre 1919.
- *Trois cas d'ictères au cours du traitement par arsenobenzol : leur nature syphilitique*, 17 octobre 1919.
- *Traitement de la syphilis par le 606*, 1<sup>re</sup> édition.
- *Vertige de Ménière : sa nature fréquemment syphilitique. Guérison par le 606. Réaction de Herxheimer* (Société médicale des Hôpitaux de Paris, 25 juillet 1913).
- *Ictères après arsenobenzol*. Séance du 10 octobre 1919, 12 décembre 1919, p. 1055.
- *Les Erythèmes arsénicaux du neuvième jour* (Revue de Médecine, n° 4, 1920).
- MILIAN et GIRAULT. — Société médicale des Hôpitaux de Paris, 29 décembre 1911.
- MOREL et MOURIQUAND. — *Recherches expérimentales sur la mort attribuée au salvarsan* (Société médicale des Hôpitaux de Paris, 5 mars 1914, p. 402).
- MOREL, MOURIQUAND et POLICARD. — *Le 606, le foie et le rein* (Société médicale des Hôpitaux de Paris, 24 mai 1912).
- NICAUD. — *Ictères consécutifs au traitement par le salvarsan et le néosalvarsan* (Presse médicale, n° 33, 22 mai 1920, p. 322).
- NOBÉCOURT (P.) et BONNET (H.). — *Réaction de Bordet-Wassermann et syphilis chez les nourrissons, leurs mères et les femmes en gestation* (Paris médical, n° 76, 20 octobre 1920, p. 745).
- POLICARD (A.) et PINARD (J.). — *A propos de la question des ictères au cours du traitement arsénical de la syphilis* (Paris médical, n° 2, 8 janvier 1921, p. 42).
- POMARET. — *Considérations biochimiques sur les arsenothérapies de la syphilis*. Thèse de Paris, 1920.
- QUEYRAT. — *De quelques réactions du foie consécutives aux injections de salvarsan ou de néosalvarsan. Méiopragie hépatique à type urobilinurique* (Société médicale des Hôpitaux, 31 juillet 1914).
- RAMOND. — *Ictères tardifs novarsenobenzoliques* (Société médicale des Hôpitaux, 20 février 1920. Discussion de MM. Florand, Dufour, Queyrat, Sicard).
- RAVAUT. — *Ictère grave mortel chez un syphilitique secondaire après un traitement arsenomercurel* (Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, 20 janvier 1921).

- RAVAUT et CAIN. — *Les accidents et les contre-indications du 606* (Journal médical français, 15 oct. 1911, p. 430-447).
- RICORD. — *Leçons sur le chancre*. Paris, 2<sup>e</sup> édition, 1860, p. 185.
- RILLE. — Med. Berl. Woch., n° 38, 1910, p. 1500.
- RITTER. — *Neber die Verweil daner des Arsens im tiersischem organismus nach intravenöser Ein pritzung von Salvarsan* (Deutsch. Med. Woch., n° 4, 1912, p. 162).
- ROGER (H.). — *Action du foie sur les poisons*. Thèse de Paris, 1887.
- *Le pouvoir réducteur des tissus* (Presse médicale, n° 84, 17 nov. 1920).
- ROLLET. — *Traité des maladies vénériennes*. Paris, Masson, 1865.
- ROMME. — *L'ictère toxique des ouvriers des usines de guerre* (Presse médicale, 26 avril 1917, p. 243-244).
- RONCHÈSE (A.-D.). — *La réaction de Bordet-Wassermann pour le séro-diagnostic de la syphilis*. Masson, 1919.
- SABLÉ et DANIEL. — Société médicale des Hôpitaux, décembre 1911.
- SARAILHÉ et CLUNET. — Société médicale des Hôpitaux, décembre 1915, p. 46 et 563).
- SCOTT et PEARSON. — *Journal of syphilis*, octobre 1919.
- SÉZARY. — *Ictère grave syphilitique de la période secondaire* (Presse médicale, n° 78, (p. 608) 26 septembre 1908).
- SICARD. — *L'ictère tardif post-novarsenical et le traitement novarsenical par petites doses répétées* (Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux, 24 octobre 1919, p. 880).
- Traitement de la syphilis nerveuse par les injections novarsenicales à petites doses répétées et prolongées* (Presse médicale, n° 29, 8 mai 1920, p. 281).
- SICARD, HAGUENEAU et KUDESLSKI. — *Traitement de la syphilis nerveuse chronique. Les éléments de contrôle de la médication arsenicale*. Société médicale des Hôpitaux, 17 octobre 1919, p. 833 à 840).
- *Ictères tardifs après novarsenic* (Société médicale des Hôpitaux. Séance du 24 octobre 1919).
- SIMON (Cl.) et WULLIEMOZ. — *Ictères et syphilis* (Société de Dermatologie et de Syphiligraphie. Séance du 8 juillet 1920. Discussion : MM. Leredde, Balzer, Hudelo, Milian, Emery).
- SIMKIN. — *Des ictères survenant après injection du salvarsan et du néosalvarsan*. Thèse de Genève, 1912.
- SIREDEY et LEMAIRE in Brault et Legry. *Traité d'anatomie pathologique*. Cornil et Ranvier, art. Foie syphilitique.
- STOKES (J.-H.) et RUDEMANN. — *Ictère épidémique infectieux ; ses relations avec le traitement antisiphilitique* (Archives of Internal medicine (Chicago), n° 5, 15 novembre 1920, t. XXVI).
- STRATHY, SMITH et BEVERLEY HANNAH. — *Intoxication tardive par*

*l'arsenic ; 58 cas consécutifs à l'administration d'arsenobenzol* (The Lancet, t. CXCVIII, n° 5041 du 10 avril 1920).

TEISSÉ. — Thèse de Paris, 1911.

ULLMANN. — *Ueber ausscheidungswerte und Speicherungs Verhältnisse nach Einföhr von Salvarsan in den menschlichtierischen organismus* (Arch. f. Derm. u. Syph., vol. CXIV, décembre 1912, p. 511).

UMBER. — Munch. Med. Woch., 21 novembre 1911, p. 249 q.

VERNES. — *Les signes humoraux de la syphilis*. Thèse de Paris, 1913.

— *Atlas de Syphilimétrie*. Félix Alcan, 1920.

WEILLET. — Paris médical, 1918, p. 109.

WACHENFELD. — *Ueber hoemor. Herxheimer'sche Reaction* (Dermat. Zeitchrift, 1908).

WELANDER. — Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. XCV, 1909.

WIDAL et ABRAMI. — *La Réaction de Wassermann au cours des icères hémolytiques* in Joltrain, Nouvelles méthodes de séro-diagnostic.

WIDAL, ABRAMI et JANCOVESCO. — *L'épreuve de l'hémoclasie digestive dans l'étude de l'insuffisance hépatique* (Presse médicale, 11 décembre 1920, n° 91, p. 893).

---

## TABLE DES MATIÈRES

---

|                                                                          | Pages |
|--------------------------------------------------------------------------|-------|
| Historique . . . . .                                                     | 9     |
| Introduction. . . . .                                                    | 13    |
| Des ictères syphilitiques en général . . . . .                           | 17    |
| A. — Ictère syphilitique primaire. . . . .                               | 18    |
| B. — Ictère syphilitique de la période secondaire. . . . .               | 19    |
| C. — Ictères thérapeutiques. . . . .                                     | 24    |
| 1° Ictères parathérapeutiques . . . . .                                  | 25    |
| 2° Ictères métathérapeutiques. . . . .                                   | 28    |
| 3° Pathogénie. . . . .                                                   | 31    |
| Coïncidence. . . . .                                                     | 31    |
| Lots toxiques. . . . .                                                   | 31    |
| Atteinte toxique arsenobenzolique du foie . . . . .                      | 32    |
| Atteinte infectieuse syphilitique du foie. . . . .                       | 34    |
| Réaction de Herxheimer. . . . .                                          | 35    |
| Hépato-récidive . . . . .                                                | 35    |
| Voie d'introduction. . . . .                                             | 40    |
| Doses . . . . .                                                          | 41    |
| Considérations personnelles. . . . .                                     | 37    |
| Le tréponème.                                                            |       |
| L'arsenical organique.                                                   |       |
| Le terrain                                                               |       |
| L'épreuve de l'hémoclasie digestive . . . . .                            | 44    |
| Chez les syphilitiques en traitement . . . . .                           | 45    |
| Chez des sujets normaux injectés de novar. . . . .                       | 46    |
| Conclusion. . . . .                                                      | 46    |
| D. — Thérapeutique des ictères survenus au cours de la syphilis. . . . . | 47    |
| — Conclusions. . . . .                                                   | 50    |
| E. — La réaction de Wassermann au cours des ictères. . . . .             | 51    |
| — Conclusions. . . . .                                                   | 58    |
| — Bibliographie . . . . .                                                | 6     |
|                                                                          | o     |





